



**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**OZONOTERAPIA NA ACNE**

Trabalho submetido por  
**Inês Mendonça Costa Lopes**  
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

**Dezembro de 2020**





**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**OZONOTERAPIA NA ACNE**

Trabalho submetido por  
**Inês Mendonça Costa Lopes**  
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por  
**Mestre Dulce Maria Coelho Laúdo**

e coorientado por  
**Prof<sup>a</sup> Doutora Maria Deolinda Ferreira dos Santos Auxtero**

**Dezembro de 2020**



## **Dedicatória**

*Aos meus avós A. Jorge e M. Manuela. Sem a vossa existência, persistência  
dedicação na minha vida, o meu sonho não teria sido possível de se realizar. Obrigada  
por existirem e por tudo o que me proporcionaram.*

*“Amo-vos muito, Dode Albino e Maria”*



## **Agradecimentos**

Aos meus pais, por toda a dedicação e amor. Por me darem força e coragem e mostrarem que se deve procurar sempre mais e nunca desistir. Obrigada por estarem sempre lá quando mais precisei não só nestes últimos 5 anos, mas durante a minha vida.

Aos meus irmãos, por terem muito orgulho em mim e me apoiaram em todas as minhas decisões. Obrigada por todas as brincadeiras, conversas, disparates e até as discussões que me fazem crescer. Não seria a mesma sem vocês.

Aos meus avós paternos, por depositarem a vossa confiança em mim e por estarem sempre presentes em todas as fases da minha vida. Obrigada por toda a vossa dedicação e amor incondicional.

À minha avó materna, a minha estrelinha no céu, por me estar sempre a iluminar.

Ao meu avô materno, obrigada por todo o amor e apoio incondicional. Estar sempre presentes durante na minha vida e nunca duvidar das minhas capacidades.

À minha orientadora, Mestre Dulce Laúdo, por toda a paciência e dedicação. Obrigada por acreditar em mim, por me dar sempre força e resolver as minhas dúvidas que foram surgindo. Não podia ter escolhido melhor orientadora para me acompanhar neste trajeto.

À minha coorientadora, Professora Doutora Maria Deolinda Auxtero, obrigada pela disponibilidade e apoio durante esta monografia.

À instituição um grande obrigado, apesar de muitas frustrações, irritações e noites mal dormidas, também me deu-me muitas alegrias. Sem ela também não teria conhecido as pessoas maravilhosas que conheci, um obrigado a todos que sempre estiveram lá para dar palavras de força, à minha gêmea, a Jé, às minhas companheiras e máquinas tecnológicas, a Susete e a Mary, à pessoa mais louca a Bea. À Adri, à Marianinha, ao João e a Sofy, à Carolina Beatriz e à Rute que estiveram lá sempre que precisei. Nem teria tido a sorte de conhecer a luz dos meus olhos e o tesouro dos meus dias, por me acompanhar em todas as minhas etapas, sempre acreditando em mim e incentivando-me a nunca desistir. Obrigada por estares sempre do meu lado mesmo quando sou chata e teimosa, prometo que o meu humor vai melhor depois deste processo.

Às minhas amigas de longa data, Aninhas e Sofizinha, apesar de não nos vermos todos os dias sei que conto com vocês para tudo. Obrigada por todo o apoio nesta jornada, por acreditarem em mim e me elevarem o astral. Grata por tudo.





## Resumo

A acne é uma doença inflamatória cutânea que afeta as unidades pilossebáceas da pele. Existem quatro fatores patológicos que são responsáveis pela formação da acne e que são o alvo da terapêutica. Nesta revisão, diferentes opções terapêuticas são discutidas, incluindo tratamentos tópicos e sistêmicos. Devido ao aumento da resistência do *Cutibacterium acnes* aos antibióticos disponíveis e ineficácia de alguns dos tratamentos, é necessário investir em novas alternativas terapêuticas como é o caso da ozonoterapia.

Esta técnica tem inúmeras aplicações clínicas devido às propriedades imunológicas, antimicrobianas e capacidade de oxigenação, apresentando-se como alternativa ao tratamento das lesões da acne, como um tratamento individual ou combinado com outros medicamentos convencionais. A identificação de evidência para a utilização do ozono justifica-se, pois, esse conhecimento pode contribuir para que profissionais de saúde optem por esta terapêutica como 1º linha ou em situações em que os outros protocolos não funcionam.

Atualmente ainda se recorre à terapêutica convencional no tratamento da acne, apesar dos diversos efeitos secundários associados a esta.

A ozonoterapia apresenta-se como uma alternativa segura, eficaz, não invasiva e de baixo custo, embora o seu uso ainda seja bastante limitado em dermatologia por escassez de estudos.

O presente trabalho consiste numa revisão da literatura, sobre a eficácia e segurança da ozonoterapia no tratamento da acne.

**Palavras-chave:** Ozono, Ozonoterapia, Acne Vulgar, Anti-inflamatória, Antimicrobiano



## **Abstract**

Acne is an inflammatory skin disease that affects the pilosebaceous units of the skin. There are four pathological factors that are responsible for the formation of acne and that are the target of therapy. In this review, different therapeutic options are discussed, including topical and systemic treatments. Due to the increased resistance of *Cutibacterium acnes* to available antibiotics and inefficacy of some of the treatments, it is necessary to invest in new therapeutic alternatives such as ozone therapy.

This technique has numerous clinical applications due to its immunological, antimicrobial properties and oxygenation capacity, presenting itself as an alternative to the treatment of acne lesions, as an individual treatment or combined with other conventional medicines. The identification of evidence for the use of ozone is justified, therefore, this knowledge can contribute for health professionals to opt for this therapy as the 1st line or in situations where the other protocols do not work.

Nowadays, conventional therapy is still used in the treatment of acne, in spite of the various side effects associated with it.

Ozone therapy presents itself as a safe, effective, non-invasive and low-cost alternative, although its use is still very limited in dermatology due to the lack of studies.

The present work consists of a literature review on the effectiveness and safety of ozone therapy in the treatment of acne.

**Keywords:** Ozone, Ozone therapy, Acne Vulgaris, Anti-inflammatory, Antimicrobial



## **Índice Geral**

Resumo .....	1
Abstract.....	3
Índice Geral .....	5
Índice de Figuras.....	7
Índice de Tabelas .....	9
Lista de Abreviaturas .....	11
Glossário .....	13
1 Introdução .....	15
2 Acne .....	17
2.1 Fisiopatologia .....	18
2.2 Epidemiologia.....	23
2.3 Terapêutica convencional .....	25
3 A História da Ozonoterapia .....	31
4 A Molécula de Ozono .....	33
4.1 Estrutura.....	33
4.2 Propriedades .....	35
4.3 Mecanismo de ação.....	35
5 Sistema de Produção de Ozono .....	43
5.1 Geradores de ozono .....	43
6 Ozonoterapia: indicações gerais e doses terapêuticas.....	47
6.1 Indicações gerais.....	47
6.2 Doses terapêuticas .....	48
7 Vias de Administração do Ozono .....	51
8 Toxicidade do Ozono.....	59
9 Contraindicações Gerais da Ozonoterapia.....	61

10 Eficácia da Ozonoterapia na Acne.....	63
10.1 Primeiro estudo.....	63
10.2 Segundo estudo.....	66
10.3 Terceiro estudo.....	67
10.4 Quarto estudo.....	68
10.5 Quinto estudo.....	70
11 Ozonoterapia versus Terapêuticas Convencionais .....	73
12 O Papel do Farmacêutico .....	75
Conclusão .....	77
Referências Bibliográficas.....	79

## Índice de Figuras

<b>Figura 1-</b> Diferentes fases da acne na unidade pilossebácea da pele.....	17
<b>Figura 2-</b> Patogénese da acne .....	19
<b>Figura 3-</b> Camada de Ozono .....	33
<b>Figura 4-</b> Molécula de ozono.....	34
<b>Figura 5-</b> Molécula de ozono .....	34
<b>Figura 6-</b> Reação reversível de ozono dependente da temperatura .....	34
<b>Figura 7-</b> Resumo dos principais efeitos biológicos ao introduzir ozono no organismo .....	37
<b>Figura 8-</b> Principal reação do ozono no nosso organismo, ozonólise .....	37
<b>Figura 9-</b> Regulação do sistema antioxidante, stress oxidativo.....	38
<b>Figura 10-</b> Ativação das enzimas antioxidantes após introdução do ozono .....	39
<b>Figura 11-</b> Ação do ozono no metabolismo dos glóbulos vermelhos.....	40
<b>Figura 12-</b> Mecanismo bioquímico de transmissão da dor e cascata de formação de mediadores inflamatórios.....	42
<b>Figura 13-</b> Geradores de ozono .....	43
<b>Figura 14-</b> Formação de ozono dentro de um gerador.....	44
<b>Figura 15-</b> Controlo do fluxo de oxigénio fornecido pelo gerador que dispõe de um catalisador.....	44
<b>Figura 16-</b> Controlo do fluxo de oxigénio fornecido pelo gerador que dispõe de uma válvula .....	45
<b>Figura 17-</b> Aparelho de vapor de ozono .....	52
<b>Figura 18-</b> Nomes comerciais/marcas de Óleo ozonizado comercializado em Portugal.....	54
<b>Figura 19-</b> Bolsa com ozono.....	54
<b>Figura 20-</b> Insuflação retal com ozono .....	57
<b>Figura 21-</b> Imagem do indivíduo com doença, após tratamento com ozonoterapia .....	64
<b>Figura 22-</b> Imagem do indivíduo com doença, após tratamento com ozonoterapia .....	66
<b>Figura 23-</b> Estudo realizado sobre a eficácia do ozono na <i>Cutibacterium acnes</i> .....	67

<b>Figura 24-</b> Imagem de duas pessoas com doença, antes (A) e após (B) iniciar a ozonoterapia.....	67
<b>Figura 25-</b> Imagem do efeito cicatrizante do uso de azeite ozonizado num indivíduo com lesão papulopustular, (A) início do tratamento, (B) 2 semanas após o tratamento e (C) um mês após o tratamento .....	69
<b>Figura 26-</b> Média das lesões inflamatórias e não inflamatórias no tratamento da acne, com azeite ozonizado e placebo .....	70
<b>Figura 27-</b> Imagem do indivíduo com doença, antes de iniciar a auto-hemoterapia minor.....	71
<b>Figura 28-</b> Imagem do indivíduo com doença, um mês após iniciar a auto-hemoterapia minor.....	72



## **Índice de Tabelas**

<b>Tabela 1-</b> Classificação da acne em função das lesões .....	18
<b>Tabela 2-</b> Fármacos que desencadeiam a acne .....	23
<b>Tabela 3-</b> Acne no adolescente versus acne no adulto.....	24
<b>Tabela 4-</b> Terapêutica na acne .....	26
<b>Tabela 5-</b> Breve história sobre o ozono .....	31
<b>Tabela 6-</b> Regulação do sistema antioxidante.....	38
<b>Tabela 7-</b> Ativação das células imunocompetentes .....	40
<b>Tabela 8-</b> Aplicações de ozono de acordo com os seus efeitos biológicos.....	47
<b>Tabela 9-</b> Aplicação da ozonoterapia de acordo com as doses e os seus efeitos	49
<b>Tabela 10-</b> Vias de administração do ozono .....	51
<b>Tabela 11-</b> Critérios para seleção da concentração de ozono .....	55
<b>Tabela 12-</b> Diferentes formas de utilização de ozono na acne .....	58
<b>Tabela 13-</b> Efeito do ozono em alguns fluídos/tecidos.....	59
<b>Tabela 14-</b> Contraindicações absolutas e relativas da ozonoterapia.....	61
<b>Tabela 15-</b> Descrição do caso antes de iniciar a terapia de ozono.....	63
<b>Tabela 16-</b> Descrição do caso após iniciar a terapia de ozono .....	65
<b>Tabela 17-</b> Descrição do caso após iniciar a ozonoterapia .....	68
<b>Tabela 18-</b> Comparação de algumas propriedades físico-químicas entre azeite extra virgem e azeite ozonizado .....	68
<b>Tabela 19-</b> Índices de peroxidação em ozonoterapia em indivíduos com acne severo.....	71
<b>Tabela 20-</b> Vantagens e desvantagens do uso da terapêutica convencional .....	73
<b>Tabela 21-</b> Vantagens e desvantagens do uso da ozonoterapia .....	74



## Lista de Abreviaturas

<b>AH</b>	Ácido Hialurónico
<b>AHTm</b>	Auto-hemoterapia minor
<b>AHTM</b>	Auto-hemoterapia major
<b>AINE</b>	Anti-inflamatório Não Esteroide
<b><i>C. acnes</i></b>	<i>Cutibacterium acnes</i>
<b>CE</b>	Indicativo de conformidade obrigatória para diversos produtos comercializados no Espaço Económico Europeu
<b>CRH</b>	Fator de distribuição da corticotropina
<b>DGAV</b>	Direção geral de Alimentação e Veterinária
<b>DHEAS</b>	Dehidroepiepiandrosterona
<b>DMM</b>	Diretrizes dos Dispositivos Médicos
<b>DPOC</b>	Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica
<b>EROS/ROS</b>	Espécies Reativas de Oxigénio
<b>EVA</b>	Escala Visual Analógica
<b>FSH</b>	Hormona folículo-estimulante
<b>GDH</b>	Códigos de Diagnóstico Homogéneo
<b>HC</b>	Hidratos de carbono
<b>HDL</b>	Lipoproteínas de alta densidade
<b>HOCL<sup>-</sup></b>	Ácido hipocloroso
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	Peróxido de Hidrogénio
<b>Infarmed</b>	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
<b>IP</b>	Índice de peróxidos
<b>ISCO3</b>	Comité Internacional Científico sobre Ozonoterapia
<b>LH</b>	Hormona Luteinizante
<b>LOP</b>	Produtos de Oxidação Lipídica
<b>LPO</b>	Peróxido Lipídico
<b>MSRM</b>	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
<b>O<sub>3</sub></b>	Ozono
<b>O<sub>2</sub></b>	Oxigénio
<b>O<sub>2</sub><sup>-</sup></b>	Radical Superóxido
<b>OH</b>	Radical Hidroxilo
<b>PUFA</b>	Ácido Gordos polinsaturados
<b>PVC</b>	Polímeros sintéticos de plástico
<b>ROO</b>	Radical peroxilo

<b>SOP</b>	Síndrome do Ovário Poliquístico
<b>SNS</b>	Serviço Nacional de Saúde
<b><i>S. epidermidis</i></b>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	Fator de transformação do crescimento beta
<b>UV</b>	Raios ultravioleta
<b>2,3-DGP</b>	2,3-Difosfoglicerato

## Glossário

**Alcadienos-** Usualmente encontra-se entre átomos de carbono duas ligações duplas (composto covalente).

**Agente biocida-** É um termo para substâncias ativas que eliminam, neutralizam, previnem ou impedem a ação de microrganismos vivos indesejados, como fungos e bactérias. Este conceito é aplicado a desinfetantes, esterilizantes químicos, antissépticos e conservantes. Os biocidas são muito utilizados para agentes de inibição de microrganismos patogénicos em geral.

**Efeito sinérgico-** Um efeito em que dois constituintes distintos atuam para o mesmo objetivo.

**Falácia-** Tentar provar o que defende, através de argumentos logicamente incoerentes, sem fundamentos científicos ou inválidos.

**Índice de peróxidos-** Caracteriza e diferencia as propriedades dos óleos ozonizados e sua aplicação.

**Malondialdeído-** Indicador de stresse oxidativo.

**Stress oxidativo-** Acontece quando existe um desequilíbrio da homeostase óxido-redução intracelular. Este desequilíbrio ocorre devido a uma deficiência nos mecanismos antioxidantes e quando existe uma produção excessiva de espécies reativas de oxigénio, Radicais Livres (RL) e/ou por deficiência nos mecanismos antioxidantes, produzindo assim dano celular em tecidos e órgãos.

**Tecido de granulação-** É um tecido fibroso que se forma durante o processo de cicatrização de uma ferida ou de uma lesão na pele, aparência rosada e granular no local da lesão.

**Virilização-** É o aparecimento de características masculinas excessivas, em mulheres, normalmente causado pelo aumento de produção de androgénios, pelas glândulas suprarrenais.



## 1 Introdução

A acne vulgar é uma doença inflamatória crónica, muito comum em adolescentes e indivíduos com mais de 25 anos. Afeta o folículo pilossebáceo e tem envolvidos quatro fatores fisiopatológicos, o excesso de produção e desregulação do perfil lipídico do sebo sob influência dos androgénios, a queratinização alterada, a colonização por *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) e a inflamação (Brenner et al., 2006; Platsidaki & Dessinioti, 2018). Enquanto doença dermatológica crónica tem um forte impacto nos indivíduos e por isso o conhecimento pormenorizado da fisiopatologia e das opções terapêuticas adequadas, são as ferramentas essenciais que permitem ao médico, farmacêutico e utente selecionar o tratamento mais adequado e ter uma maior satisfação em relação à adesão à terapêutica e resultados clínicos (I. Costa & Velho, 2018).

A eficácia da terapêutica tópica e oral para a acne encontra-se documentada, no entanto, o aumento da resistência da *C. acnes* aos antibióticos disponíveis, a ineficácia de outros tratamentos e as reações adversas locais, como a irritação cutânea, eritema, secura e descamação são os maiores problemas associados à falta de *compliance* por parte dos doentes. Deste modo, a ozonoterapia pode ser uma nova abordagem terapêutica para o tratamento da acne (Brenner et al., 2006; Figueiredo et al., 2011; Silva & Pereira, 2018).

A ozonoterapia consiste na administração tópica e sistémica de uma mistura de oxigénio puro ( $O_2$ ) e ozono ( $O_3$ ) medicinal, com aplicações clínicas muito variadas e as suas doses variam consoante a patologia e a sua gravidade. Devido às suas propriedades desinfetantes, antimicrobianas, antivirais e antifúngicas, torna-se muito útil e benéfica em vários segmentos inclusive na dermatologia e no tratamento de várias patologias da pele como a acne (Bocci, 2011; Schawartz, Sánchez, & Quintero, 2015).

Neste sentido, considera-se importante conhecer a melhor evidência disponível sobre a temática, uma vez que ainda existem algumas dúvidas sobre a sua eficácia na redução da carga bacteriana, quando comparada com a terapêutica convencional (Schawartz et al., 2015).

Infelizmente, por causa de interesses económicos, foi criado um estigma pela indústria farmacêutica, sobre a utilização de  $O_3$  na medicina, alegando toxicidade e, como tal, defendendo a sua proibição (Palma & Vilaça, 2012; Scwhartz & Martínez-Sánchez, 2012; Smith, Wilson, Gandhi, Vatsia, & Khan, 2017).

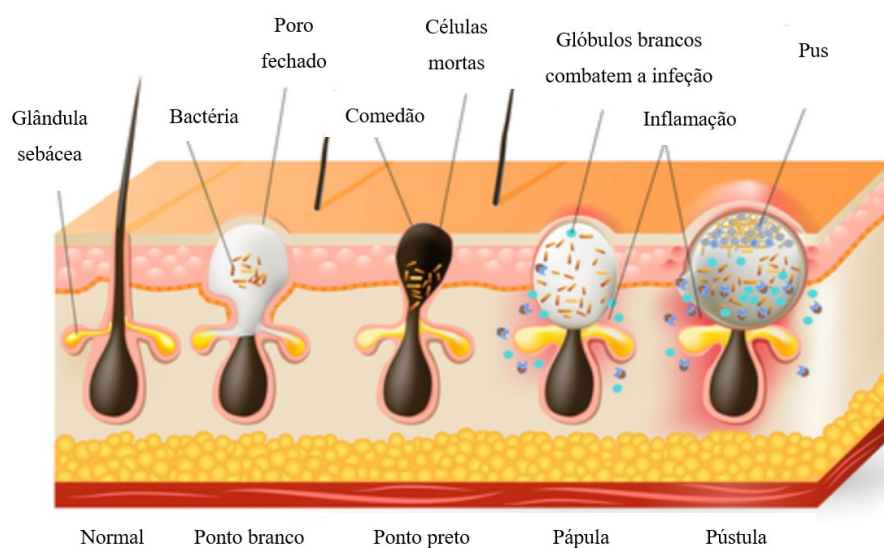
Para esta monografia foram delineados os seguintes objetivos através da revisão da literatura: abordar a etiopatologia da acne, a ozonoterapia e os seus benefícios e cuidados na terapêutica da acne, o mecanismo de ação do O<sub>3</sub>, formas de abordagem convencionais, novos desenvolvimentos, formas farmacêuticas e novas estratégias utilizando a molécula do O<sub>3</sub>, de modo a determinar a eficácia do uso tópico e sistêmico da ozonoterapia na redução da carga bacteriana (Bocci, 2011; Silva & Pereira, 2018).

Trata-se de uma pesquisa de revisão bibliográfica que foi realizada em bases de dados Science Direct, Google Acadêmico, PubMed, B-on, Elsevier, SciELO, todas realizadas em inglês e português com as palavras de busca como, *Ozone*, *Ozone therapy*, *Acne Vulgaris*, *Anti-inflammatory*, *Antimicrobial*.



## 2 Acne

A acne vulgar é uma doença inflamatória crônica da unidade pilossebácea da pele, que se caracteriza pela hipersecreção sebácea e pelo aparecimento de diferentes lesões, afetando as áreas da pele com maior densidade de folículos sebáceos, que incluem a face, a parte superior do tórax e o dorso (Platsidaki & Dessinioti, 2018).








**Figura 1-** Diferentes fases da acne na unidade pilossebácea da pele

Fonte: adaptado de (Thomas, 2019)

Do ponto de vista clínico a acne caracteriza-se pela formação de lesões cutâneas como, comedões abertos e fechados (pontos negros e pontos brancos) que são lesões não inflamatórias, pápulas, pústulas ou nódulos/quistos que são lesões inflamatórias e cicatrizes que são resultado da acne inflamatória e estão associadas a um aumento do colagénio ou a perda de colagénio. Este tipo de lesões, isoladas ou em conjunto, definem o tipo e gravidade da acne (Tabela 1) (Dréno et al., 2018; Platsidaki & Dessinioti, 2018; Thomas, 2019).

**Tabela 1-** Classificação da acne em função das lesões

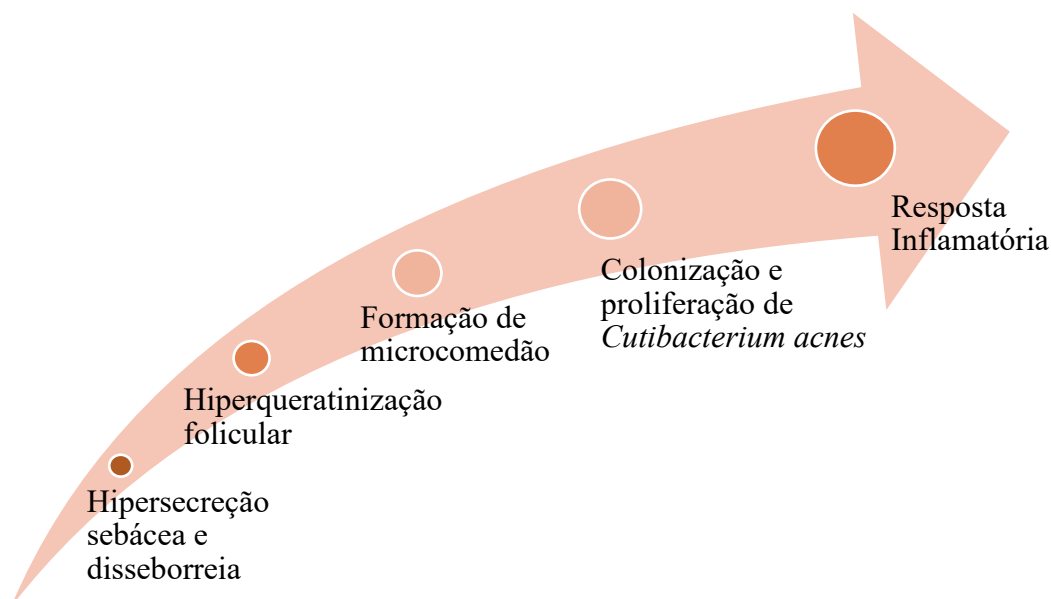
<i>Acne</i>	<b>Grau</b>	<b>Classificação</b>	<b>Exemplo</b>
<b><i>Não Inflamatória</i></b>	Grau I (ligeiro) ou acne retencional	Pontos brancos, negros e microquistos	
<b><i>Inflamatória</i></b>	Grau II (ligeiro a moderado) ou acne pápulo-pustulosa	Pápulas, pústulas e nódulos	
	Grau III (moderado) ou acne nódulo-quística	Pápulas, pústulas, nódulos e quistos	
	Grau IV (moderado a grave) ou acne conglobata	Pápulas, pústulas, nódulos, abscessos, fistulas, cicatrizes	
	Grau V (grave) ou acne fulminante	Pápulas, pústulas, nódulos e lesões necróticas	

Fonte: adaptado de (Figueiredo et al., 2011; Montagner & Costa, 2010; Zanelato, Alves, & Cunha, 2011)

## 2.1 Fisiopatologia

A acne é considerada um processo inflamatório que se inicia nas unidades pilossebáceas, onde se encontram as glândulas sebáceas, ductos e folículos (Fox, Csongradi, Aucamp, Plessis, & Gerber, 2016; Williams, Dellavalle, & Garner, 2012).

Existem quatro mecanismos fisiopatológicos responsáveis pela formação da acne (Figura 2) (I. Costa & Velho, 2018).



**Figura 2-** Patogénese da acne

Fonte: adaptado de (I. Costa & Velho, 2018)

### Hipersecreção sebácea

Segundo A. Costa et al. (2008) o filme hidrolipídico é constituído pelo sebo, que na sua composição apresenta triglicéridos, ácidos gordos, ésteres de cera, ésteres de colesterol e esqualeno, produzido e excretado pela glândula sebácea e os lípidos da queratinização.

Os primeiros sinais da acne, comedões e mais tarde lesões inflamatórias surgem aos sete anos de idade devido a uma maior produção de sebo, estimulado pelas hormonas androgénicas, 5 $\alpha$ -redutase e 17 $\beta$ -hidroxiesteróide desidrogenase, nas glândulas sebáceas e nos queratinócitos do folículo. Com o passar dos anos existe uma diminuição da produção de androgénios após a adolescência, mas volta a aumentar após os 25 anos (A. Costa et al., 2008; Montagner & Costa, 2010; B. de M. Ribeiro et al., 2015).

Para além da secreção excessiva de sebo, algumas publicações dão ênfase à disseborreia. Trata-se de uma desregulação do perfil lipídico do sebo tornando-o mais espesso, irritante e comedogénico, devido a uma redução do nível de ácido linoleico e sapiénico, redução dos níveis de vitamina E, oxidação do esqualeno e aumento do ácido oleico (Picardo, Ottaviani, Camera, & Mastrofrancesco, 2009; Tan & Bhate, 2015).

### Hiperqueratinização folicular e formação de microcomedão

A hiperqueratinização folicular é responsável pela comedogénese e ocorre por descamação anormal de queratinócitos devido à deficiência de ácido linoleico (ómega-6), importante na manutenção da barreira epidérmica (A. Costa et al., 2008). Também relacionado com a comedogénese está a desregulação da composição do sebo, ou seja, os queratinócitos infundibulares ficam irritados e por consequência são libertados mediadores inflamatórios, nomeadamente a interleucina-1 (Montagner & Costa, 2010).

Segundo A. Costa et al. (2008) e Montagner & Costa (2010) a descamação anormal leva a uma acumulação de células queratinizadas e lípidos no folículo piloso, sendo que os mesmos levam à formação de um microcomedão, o que facilita a proliferação bacteriana e consequentemente infeção bacteriana e inflamação.

### Colonização e proliferação de *C. acnes*

A *C. acnes* é uma bactéria anaeróbia gram-positiva, e o facto da produção de sebo ser elevada torna o ambiente mais propício para a sua colonização. Esta prolifera nos folículos pilosos e hidrolisa os triglicéridos presentes no sebo em ácidos gordos livres, que por sua vez, vão irritar a parede do folículo induzindo assim a queratinização (Bonetto, 2004; Montagner & Costa, 2010).

A bactéria *C. acnes* quando coloniza o folículo piloso desencadeia um processo de imunidade inata, resultando numa inflamação cutânea (Montagner & Costa, 2010; Platsidaki & Dessinioti, 2018).

### Resposta Inflamatória

O processo inflamatório surge pela hiperqueratinização, e com o aparecimento da *C. acnes* ocorre o início da comedogénese. Segundo Ribeiro, Almeida, et al. (2015) as lesões inflamatórias apresentam-se na forma de, pápulas e pústulas ou nódulos/quistos, que por sua vez evoluem para cicatrizes se não forem devidamente tratadas.

A desagregação da barreira cutânea faz com que seja mais fácil a penetração de microrganismos, de ácidos gordos e a libertação de interleucinas-1, levando inflamação e infeção bacteriana. A bactéria *C. acnes* estimula a libertação de interleucinas-1 através dos queratinócitos, macrófagos e sebócitos, levando também ao aumento de linfócitos T CD4+ (A. Costa et al., 2008; B. Ribeiro et al., 2015).

É de realçar que, para além dos fatores acima mencionados existem outros responsáveis pela exacerbação da acne no adulto, nomeadamente:

- Alterações endócrinas;
- Tabagismo;
- Stress;
- Dieta;
- Fármacos;
- Cosméticos;

#### Alterações Endócrinas

O aparecimento da acne pode estar também relacionado com alterações endócrinas especialmente, no Síndrome do Ovário Poliquístico (SOP) e no ciclo menstrual.

A principal causa de hiperandrismo é a SOP, que é responsável por um aumento de androgénios, que estimulam a secreção sebácea e promovem a hiperqueratinização folicular, havendo maior predominância da acne (I. Costa & Velho, 2018).

Segundo Ribeiro, Almeida, et al. (2015) na SPO existe um aumento da LH (hormona luteinizante) e da FSH (hormona folículo-estimulante). É na hipófise anterior que ocorre a libertação destas hormonas, sendo que estas vão promover a ovulação e a estimulação das hormonas estrogénio/progesterona e androgénio (I. Costa & Velho, 2018).

No que diz respeito, ao período menstrual sabe-se que o diâmetro de abertura do folículo pilo-sebáceo diminui dois dias antes do início de período menstrual, o que condiciona a redução do fluxo do sebo para a superfície, e que pode explicar o agravamento pré-menstrual da acne principalmente em mulheres adultas (I. Costa & Velho, 2018).

#### Tabagismo

O consumo de tabaco é responsável por um aumento de queratinização e hiperplasia do epitélio infundibular, pois a nicotina tem uma forte ligação aos recetores colinérgicos dos queratinócitos (I. Costa & Velho, 2018). Com a presença de nicotina no organismo a acetilcolina é estimulada, esta liga-se aos recetores da glândula sebácea e consequentemente leva a uma modulação, diferenciação e produção sebo. Para além de

promover uma diminuição de agentes oxidantes e um aumento de formação de peróxido lipídico (LPO) do esqualeno do sebo (I. Costa & Velho, 2018; B. de M. Ribeiro et al., 2015).

I. Costa & Velho (2018) concluem que, nas mulheres fumadoras existe um predomínio de micro e macro comedões, porém um pequeno número de lesões inflamatórias.

### Stress

O stress é um dos fatores de agravamento mais reportados pelos pacientes (I. Costa & Velho, 2018).

Segundo Sadick & Krueger (2014) o stress estimula a hormona libertadora de corticotrofina (CRH) e citocinas inflamatórias, levando a um aumento do cortisol. Relativamente à CRH, esta vai induzir diretamente o aumento de lípidos aumentando também a conversão de dehidroepiandrosterona (DHEAS) em testosterona (Rodrigues, Perez, & Silva, 2019).

### Dieta

Relativamente à dieta, de acordo com I. Costa & Velho (2018) o consumo de hidratos de carbono (HC) com um elevado índice glicémico bem como, leite, produtos lácteos, gorduras saturadas e uma diminuição no consumo de ácidos gordos como ómega 3, conduzem ao desenvolvimento da acne. Sabe-se que o consumo de HC está associado ao aumento de glicémia, que por sua vez aumenta a insulina e o fator de crescimento, contribuindo para uma maior produção de sebo pela glândula sebácea.

Segundo Melnik (2018) nas populações ocidentais, a acne é mais predominante do que nas não ocidentais, porque a alimentação é predominantemente paleolítica e o consumo de HC é menor.

Ribeiro, Almeida, et al. (2015) consideraram também, que existe relação entre a acne e o consumo de suplementos ricos em aminoácidos de cadeia modificada do tipo *wheyprotein* e derivados do soro de leite que são usados para aumentar massa muscular.

Para se perceber melhor a relação entre o uso dos suplementos e o possível aparecimento de acne Ribeiro, Almeida, et al. (2015) realizaram um estudo observacional com 30 participantes, que tomaram o suplemento *wheyprotein* e verificaram que ao fim de dois meses 100% dos utilizadores desenvolveram acne inflamatória de grau III. Os

aminoácidos presentes neste suplemento tais como: lisina, arginina, leucina, isoleucina e caseína. Estes estimulam os sebócitos e os fatores de crescimento, consequentemente há um aumento da produção do sebo.

### Fármacos

Alguns fármacos como corticosteroides e antidepressivos (Tabela 2), têm sido associados ao desenvolvimento de acne pelos seus possíveis efeitos adversos (I. Costa & Velho, 2018).

**Tabela 2-** Fármacos que desencadeiam a acne

<b>Corticosteroides</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Tópicos</li> <li>•Inalatórios</li> <li>•Sistêmicos</li> </ul>	<b>Antivíricos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ganciclovir</li> </ul>
<b>Antiepiléticos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Carbamazepina</li> <li>•Fenitoína</li> </ul>	<b>Bloqueadores dos canais de cálcio</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nimodipina</li> </ul>
<b>Antidepressivos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Lítio</li> <li>•Sertralina</li> </ul>	<b>Vitaminas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• B12</li> </ul>
<b>Antipsicóticos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Risperidona</li> </ul>	<b>Antituberculosos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Isoniazida</li> <li>• Pirazinamida</li> </ul>

Fonte: adaptado de (I. Costa & Velho, 2018)

### Cosméticos

No que se refere ao uso de cosméticos, estes são cada vez mais utilizados pelas mulheres e segundo I. Costa & Velho (2018) a sua má utilização pode contribuir para uma maior incidência da acne.

## 2.2 Epidemiologia

A acne vulgar é uma doença que afeta os adolescentes e adultos, contudo, também pode afetar os recém-nascidos, lactentes e crianças. Estima-se que a acne tem uma

prevalência de 9,4% em todo o mundo, sendo considerada a oitava doença mais frequente (Tan & Bhate, 2015).

A incidência na adolescência varia de 95% para o sexo masculino entre os 16-17 anos, e cerca de 83% para sexo feminino entre 14-17 anos. Nos adultos a incidência da acne é partir dos 25 anos de idade, em cerca de 12% em mulheres e cerca de 3% em homens (I. Costa & Velho, 2018; B. de M. Ribeiro et al., 2015).

I. Costa & Velho (2018) observaram que existiam diferenças entre os adolescentes e os adultos, conforme a Tabela 3:

**Tabela 3-** Acne no adolescente versus acne no adulto

	<b>Adolescente</b>	<b>Adulto</b>
<b>Idade</b>	Adolescência e Puberdade	>25 anos
<b>Gênero predominante</b>	Masculino	Feminino
<b>Localização</b>	Face: zona T (testa, nariz e queixo) Tronco: comum	Face: zona U (queixo, mandíbula e pescoço) Tronco: raro
<b>Tipo de lesões</b>	Comedões (lesões predominantes)	Comedões (raro, mas comum em fumadores) Macrocomedões
	Pápulas e pústulas (comum)	Pápulas e pústulas (predominante)
	Quistos	Quistos (comum)
<b>Cicatrizes</b>	Dependentes da gravidade	Comum
<b>Distúrbio hormonal</b>	Possível	Mais comum
<b>Erupção Pré-menstrual</b>	Não é comum	Frequente
<b>Resposta ao tratamento convencional</b>	Adequada	Frequentemente refratária, com recidivas

Fonte: adaptado (I. Costa & Velho, 2018)

De acordo com Fox et al. (2016) a acne tem um impacto enorme na qualidade de vida dos indivíduos. Estudos demonstraram que os doentes com acne têm grandes transtornos emocionais e psicológicos. Um dos estudos, foi direcionado a mulheres entre os 25 e os 45 anos de idade e o outro realizado em homens e mulheres com idades entre os 26 e os 50 anos (I. Costa & Velho, 2018).



No primeiro estudo transversal foi realizado em 208 mulheres, sendo que 75% desta população alvo referem que a acne tem um grande impacto na sua vida social e profissional, para além de diminuir a sua autoestima, 43% refere que tem dificuldades de concentração, 28,9% de ansiedade e 21,2% de sintomas depressivos ligeiros a moderados (I. Costa & Velho, 2018).

No segundo estudo observacional realizado em 280 adultos (homens e mulheres), 76,4% dos indivíduos desenvolveu cicatrizes e 56,2% de stress (I. Costa & Velho, 2018).

## 2.3 Terapêutica convencional

O tratamento da acne procura controlar os diferentes fatores, que estão na sua origem, evitando recaídas e prevenindo sequelas (Figueiredo et al. 2011).

Existem vários objetivos em relação à terapêutica para controlar a acne, que vão de encontro com os principais mecanismos fisiopatológicos, ou seja, a diminuição da hipersecreção sebácea, o controlo da hiperqueratinização folicular, a redução da colonização e proliferação de *C. acnes* e eliminação da inflamação. O tratamento a ser utilizado deve ser individualizado (Figueiredo et al., 2011).

Por esse motivo, Figueiredo et al. (2011) referem que a intervenção de um dermatologista e farmacêutico é necessária, permitindo associações de medicamentos tópicos/sistémicos com produtos cosméticos e medidas não farmacológicas.

Até agora ainda não existe um tratamento específico para a acne, mas para a maior parte dos pacientes existe um padrão que é utilizado para reduzir as lesões e normalmente são necessárias 6 a 8 semanas para se verificarem algumas melhorias (Figueiredo et al., 2011; Williams et al., 2012).

Um tratamento não adequado pode desencadear uma perda de autoestima ou até mesmo levar à formação de cicatrizes que permanecem para o resto da vida e contribuem para o desenvolvimento de doenças psicológicas (Figueiredo et al., 2011).

Na Tabela 4, podemos observar os vários tipos de tratamento convencional (tópico, sistémico, cirúrgico), coadjuvantes do tratamento (cosméticos e suplementos alimentares) e os seus respetivos mecanismos de ação.

Tabela 4- Terapêutica na acne

Tratamento	Tipo	Princípio ativo/Tipo de produto	Mecanismo de ação	Efeitos Adversos	Uso
<b>Farmacológico Tópico</b>	<b>Retinoides</b>	<u>Tretinoína</u> (creme 0,025%, 0,05% e solução 0,1%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inibem a comedogênese e consequentemente diminuem as lesões inflamatórias;</li> <li>- Recompõem a descamação do epitélio infundibular;</li> </ul>	Irritação; Fotossensibilidade; Secura cutânea; Dermatites de contato irritativas ou alérgicas;	Acne grau I e II
		<u>Isotretinoína</u> (gel 0,05%)			
		<u>Adapaleno</u> (creme 0,1%)			
	<b>Antibióticos</b>	<u>Tetraciclinas/ Macrólidos</u> (Eritromicina)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diminuem a quimiotaxia dos neutrófilos;</li> <li>- Diminuem a produção de citocinas e de ácidos gordos livres no infundíbulo piloso;</li> <li>- Inibem a síntese de óxido nítrico;</li> <li>- Aumentam a produção de prostaglandinas e de superóxido dismutase;</li> </ul>	Irritação; Dermatites de contacto irritativas ou alérgicas; Fotossensibilidade;	Acne grau II
	<b>Antimicrobiano</b>	<u>Peróxido de Benzoílo</u> (gel, creme e loção de limpeza 5 a 10%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antimicrobiano como os antibióticos tópicos;</li> <li>- Comedolítico ligeiro;</li> </ul>	Dermatites de contacto irritativas ou alérgicas;	Acne grau II
		<u>Zinco-PCA (ácido carboxílico) + vitamina B3 + vitamina B6 (derivado)</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Normalizam a descamação;</li> <li>- Previnem e reduzem os comedões;</li> <li>- Reduzem as lesões inflamatórias;</li> <li>- Seborregulador;</li> </ul>	Irritação da pele; Eritema; Descamação;	
		<u>Sulfato de zinco a 5%</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anti-inflamatório e antioxidante;</li> </ul>	Eritema; Prurido; Descamação;	

Tabela 4 (continuação)- Terapêutica na acne

Tratamento	Tipo	Princípio ativo/Tipo de produto	Mecanismo de ação	Efeitos Adversos	Uso
<b>Farmacológico sistêmico</b>	<b>Antibióticos</b>	<u>Tetraciclínas</u> (1ª Linha)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diminuem a quimiotaxia dos neutrófilos;</li> <li>-Diminuem a produção de citocinas e de ácidos gordos livres no infundíbulo piloso;</li> <li>- Inibem a síntese de óxido nítrico;</li> </ul>	Fotossensibilidade; Cefaleias; Alterações gastrointestinais;	Acne grau III, IV e V;
		<u>Macrólitos</u> (2ª Linha)			
		<u>Quinolonas, cotrimoxazol e o trimetoprim</u> (3ª Linha)			
	<b>Hormonal</b>	Inibidores da produção de androgénios ovários (estrogénios e progestativo)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- O estrogénio inibe a produção de androgénios ovários por inibição de gonadotropinas hipofisárias através de um feedback negativo e aumenta a síntese hepática de globulina de ligação de hormonas sexuais e diminui a testosterona livre;</li> <li>- O progestativo inibe a enzima 5-<math>\alpha</math>-reductase;</li> </ul>	Tromboembolismo; Náuseas; Vómitos; Mastalgia; Cefaleias; Aumento de peso; Edema periférico;	Acne grau II, III
		<u>Inibidores do recetor de androgénios</u> (espironolactona, acetato de ciproterona e flutamida)	<b>Espironolactona</b> - Inibe a enzima 5- $\alpha$ -reductase e bloqueia o recetor de androgénios <b>Acetato de ciproterona</b> - Inibe os recetores de androgénios e a ovulação; <b>Flutamida</b> - Bloqueia o recetor de androgénios;	Irregularidade menstrual; Hipercalémia; Mastalgia; Cefaleias; Edema periférico; Hepatotoxicidade; Alterações da coagulação;	
		<u>Inibidores da produção de androgénios pela suprarrenal</u> (corticoides)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inibem a produção androgénios na suprarrenal;</li> <li>- Estimulam a síntese hepática de globulina de ligação de hormonas sexuais;</li> </ul>	Hipertensão; Estrias; Cataratas; Elevação do colesterol; Depressão;	Acne grau III, IV e V

Tabela 4 (continuação)- Terapêutica na acne

Tratamento	Tipo	Princípio ativo/Tipo de produto	Mecanismo de ação	Efeitos Adversos	Uso
<b>Farmacológico sistêmico</b>	<b>Retinoides</b>	<u>Isotretinoína</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diminui o tamanho das glândulas sebáceas;</li> <li>- Diminui a produção de sebo;</li> <li>- Normaliza a queratinização folicular;</li> <li>- Reduz a criação de novos comedões;</li> <li>- Diminui a colonização bacteriana e a atividade inflamatória;</li> </ul>	Efeito teratogénico; Queilite; Secura ocular; Secura cutânea; Fotossensibilidade; Hiperlipemia;	Acne grau III, IV e V;
<b>Cirúrgico</b>	<b>Peeling químico</b>	<u>Peeling superficiais (epiderme) - ácido tricloroacético</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Atuam na epiderme e na derme através da desnaturação das proteínas;</li> <li>- Promovem uma renovação dos tecidos através da necrose isquêmica;</li> <li>- Promovem elasticidade da pele;</li> </ul>	Irritação (queimaduras); Hiperpigmentação;	Acne grau III, IV, V e Cicatrizes
		<u>Peeling de média profundidade (derme papilar) - ácido tricloroacético</u>			
		<u>Peeling profundos (derme reticular) - ácido tricloroacético</u>			
	<b>Peeling mecânico</b>	<u>Dermoabrasão</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Remove a epiderme e a derme superficial;</li> </ul>	Irritação; Hiperpigmentação;	Cicatrizes Contraindicado na acne ativa
	<b>“Subcision”</b>	<u>Microagulhas</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Removem a matéria purulenta;</li> <li>- Estimulam a produção de colagénio importante para o preenchimento das imperfeições;</li> </ul>	Eritema; Edema;	Cicatrizes

Tabela 4 (continuação)- Terapêutica na acne

Tratamento	Tipo	Princípio ativo/Tipo de produto	Mecanismo de ação	Efeitos Adversos	Uso
<b>Cirúrgico</b>	<b>“Resurfacing”</b>	<u>Laser ablativo</u>	- Remove por completo a epiderme e parte da derme;	Eritema; Hiperpigmentação; Hipopigmentação; Prurido; Infeções;	Cicatrizes
		<u>Laser não ablativo</u>	- Causa alterações na derme, mas não removem a epiderme;	Edema; Queimaduras; Eritema; Hipopigmentação; Fibroses;	
	<b>Preenchimento</b>	<u>Ácido hialurônico (AH)</u>	- Substância higroscópica;	Eritema; Edema; Hematoma; Necrose;	
<b>Cosmético</b>	<b>Higiene</b>	Gel de lavagem ou água micelar	- Removem as impurezas e excesso de secreção sebácea;	Pele seca; Hipersensibilidade cutânea; Fotossensibilidade;	Acne grau II, III, IV e V
	<b>Hidratação</b>	Emulsão com ação queratolítica e matificante	- Hidratam, controlam a oleosidade e o processo de queratinização;	Hipersensibilidade cutânea;	
	<b>Fotoproteção</b>	Emulsão Oil free com FPS elevado	- Absorvem ou refletem a radiação ultravioleta;	Irritação cutânea;	
	<b>Camuflagem (maquilhagem)</b>	Creme compacto ou base oil-free com cor	- Controlam oleosidade; - Camuflagem das imperfeições;	Irritação cutânea;	

Tabela 4 (continuação)- Terapêutica na acne

Tratamento	Tipo	Princípio ativo/Tipo de produto	Mecanismo de ação	Efeitos Adversos	Uso
<b>Suplementos alimentares</b>	<b>Nutrição</b>	Zinco	- Antibacteriano; - Seborregulador; - Anti-inflamatório, favorece a conversão dos ácidos gordos essenciais em prostaglandinas;	Náuseas; Vômitos; Dor epigástrica; Diarreia;	Acne grau II, III, IV e V
		Probióticos ( <i>bifidobacterium bifudium e lactobacillus acidophilus/ bulgaricus</i> )	-Seborregulador; - Anti-inflamatório	-	
		Vitamina D3	-Seborregulador, através da conversão de dehidrocolesterol em coledalciferol;	Cefaleias; Náuseas Vômitos; Fadiga; Dor muscular;	
		Levedura ( <i>Saccharomyces cerevisiae</i> )	- Anti-inflamatório;	-	
		<i>Lactoferrina</i>	- Estimula o sistema imunitário; - Anti-inflamatório; - Seborreguladora;	Diarreia; Fadiga; Obstipação;	

Fonte: adaptado de (Allgayer, 2014; Andrade, Wagemaker, Mercurio, & Maia Campos, 2018; F. Costa, El Ammar, Campos, & Kalil, 2011; Figueiredo et al., 2011; M. Gupta, Mahajan, Mehta, & Chauhan, 2014; Kim et al., 2010; Kober & Bowe, 2015; Pérez-Sánchez, Barrajón-Catalán, Herranz-López, & Micol, 2018)

### 3 A História da Ozonoterapia

As referências à utilização da ozonoterapia datam de há pelo menos 150 anos (Tabela 5), registrando-se apenas relatos de efeitos colaterais mínimos (Bocci, 2006; Elvis & Ekta, 2011).

**Tabela 5-** Breve história sobre o ozono

1783	<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Van Marum</i>, químico Holandês;</li><li>• Foi o primeiro a determinar o ozono pelo odor;</li></ul>
1840	<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Christian Friedrich Schönbein</i>, químico Alemão;</li><li>• Classifica o gás por ozono, palavra grega "ozein" que tem o significado de "aquilo que cheira";</li></ul>
1856	<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Thomas Andrews</i>, físico e químico Irlandês;</li><li>• Mostrou que ozono era constituído por 3 átomos de oxigénio;</li></ul>
1857	<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Ernst Werner von Siemens</i> inventor Alemão;</li><li>• Foi o primeiro a construir o gerador de ozono, conhecido como “Siemens Type” tornando a água potável;</li></ul>
1896	<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Nikola Tesla</i>, inventor Croato;</li><li>• Durante a Primeira Guerra Mundial patenteou o primeiro gerador de ozono nos Estados Unidos Da América;</li></ul>
1914	<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>George Stoker</i>, militar major e médico irlandês;</li><li>• Registou os resultados que obteve com a utilização da ozonoterapia tópica em 79 pacientes (úlceras e feridas infectadas);</li></ul>
1990	<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Sílvia Menedez</i>, <i>Frank Hernández</i> e <i>Ofilio Peláez</i>, médicos Cubanos;</li><li>• Fundaram o primeiro centro de Investigação de Ozono no Mundo;</li></ul>
2010	<ul style="list-style-type: none"><li>• Criou-se a declaração ISCO3 (The International Scientific Committee of Ozone Therapy) Madrid sobre Ozonoterapia.</li></ul>

Fonte: adaptado de (Elvis & Ekta, 2011; Santos, 2016; Stoker, Quintero, & Schwartz, 2017)

Com o passar dos anos a ozonoterapia tornou-se um tratamento muito útil, tem sido muito bem aceite e reconhecida pelos sistemas de saúde em vários países, tais como:

Portugal, Brasil, Cuba, Itália, Espanha, Alemanha, Rússia, Ucrânia, Grécia, Israel, Egito e Austrália. Para além de ser utilizada em 15 estados dos Estados Unidos da América dada a sua eficácia, segurança e baixo custo (Schwartz & Mariño, 2008; Tiwari, Avinash, Katiyar, Aarthi Iyer, & Jain, 2017).

Em Portugal as utilizações do O<sub>3</sub> para uso medicinal estão regulamentadas através do Dec-lei nº163/2013 de 24 de abril, de acordo com a Portaria nº 20/2014 de 29 Janeiro e começou a ser utilizada em 2013 nos hospitais e em clínicas privadas, por profissionais de saúde como médicos e enfermeiros, tendo estes de pertencer à Sociedade de Ozonoterapia (Ministério da Saúde, 2013; Ozonoterapia, 2020; Schawartz et al., 2015; Schwartz & Mariño, 2008). A ozonoterapia é reconhecida como tratamento e encontra-se regulamentado como terapia médica. O Dec-lei nº163/2013 de 24 de abril, mostra os códigos de Códigos de Diagnóstico Homogéneo (GDH) atribuídos pelo colégio da especialidade de anestesia da ordem dos médicos, que certifica o tratamento a nível hospitalar como infiltrações para grandes e pequenas articulações e outros procedimentos para o tratamento da dor crónica, embora nada refira acerca da sua utilização na acne (Ministério da Saúde, 2013).

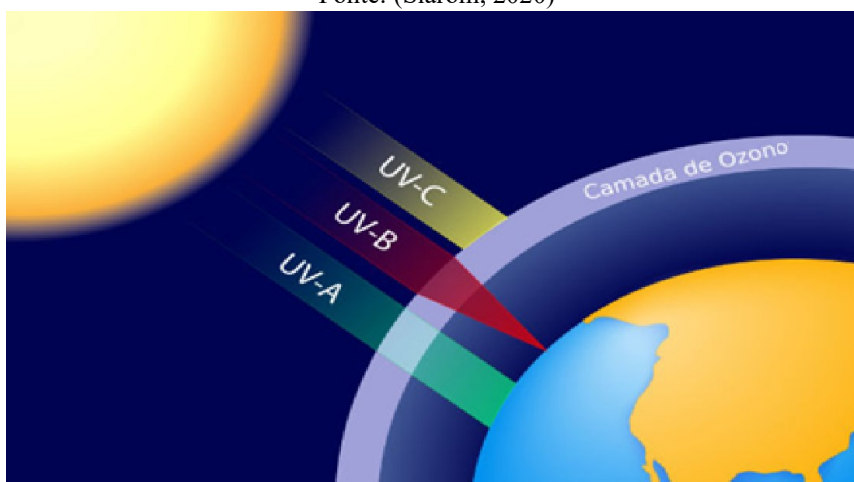


## 4 A Molécula de Ozono

O  $O_3$  é considerado um dos oxidantes mais potentes (Bocci, 2011). Está presente na atmosfera e é um gás extremamente importante, pois absorve os raios ultravioleta (UV) emitidos pelo sol (Figura 3) (Schwartz & Mariño, 2008).

Este gás tem origem depois das tempestades junto ao mar ou em grandes altitudes, tem um odor muito característico e intenso o que o torna perceptível (Bocci, 2011).

Fonte: (Siarom, 2020)



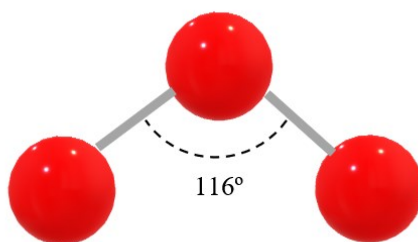
**Figura 3-** Camada de Ozono

Fonte: (Siarom, 2020)

A exposição prolongada ao  $O_3$  por via respiratória e por via cutânea à radiação ultravioleta, leva à formação de uma grande quantidade de compostos tóxicos que entram na corrente sanguínea, atingem os órgãos vitais e originam danos internos (Bocci, 2006). Este facto, contribuiu para a crença de que a sua utilização seria prejudicial à saúde, e por esse mesmo motivo foi proibida durante anos (Bocci, 2006, 2007).

### 4.1 Estrutura

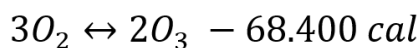
A Figura 4 representa uma molécula triatómica/trioxigénio, com uma forma molecular  $O_3$ , tendo uma massa molecular de 48 g/mol e um ângulo obtuso de  $116^\circ$  (Tiwari et al., 2017).



**Figura 4-** Molécula de ozono

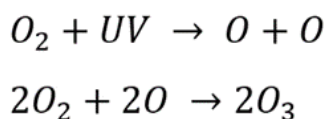
Fonte: adaptado de (Tiwari, Avinash, Katiyar, Aarthi Iyer, & Jain, 2017)

Para se obter  $O_3$ , é necessário que uma molécula diatômica de  $O_2$  esteja separada para que possa reagir com outra molécula de  $O_2$  formando  $O_3$  (Figura 5). A sua produção pode ser feita através de radiação ultravioleta do sol ou por geradores que utilizam descargas de alta voltagem e frequência (Bocci, 2011; Penido, Camila, & Ferreira, 2010; Schwartz & Mariño, 2008). Este processo endotérmico é uma reação reversível (Figura 6), sendo que, a velocidade de dissociação do  $O_3$  é dependente da temperatura. O  $O_3$  é um gás metaestável que dificilmente se armazena e com um tempo de semivida também dependente da temperatura (Schwartz & Mariño, 2008).



**Figura 5-** Molécula de ozono

Fonte: adaptado de (Schwartz & Mariño, 2008)



**Figura 6-** Reação reversível de ozono dependente da temperatura

Fonte: adaptado de (V. Bocci, 2011)

A existência do  $O_3$  foi registrada pela primeira vez em 1785 pelo químico holandês Mak Van Marumom, sintetizado em laboratório em 1840 pelo químico alemão Christian Friedrich Schoenbein e o primeiro gerador de  $O_3$  foi patenteado em 1896 nos Estados Unidos da América pelo conhecido inventor Nikola Tesla (Elvis & Ekta, 2011).

## 4.2 Propriedades

Na 1ª Guerra Mundial o O<sub>3</sub> foi utilizado para desinfetar e tratar infecções, cicatrizar feridas e posteriormente começou a ser utilizado no tratamento de hepatites e hérnias lombares (Elvis & Ekta, 2011; Naik, K, Kohli, Zohabhasan, & Bhatia, 2016; Tiwari et al., 2017).

O O<sub>3</sub> é um gás incolor e apresenta um odor acre, é explosivo tanto na forma líquida como na forma sólida e o seu tempo de semivida vai depender da temperatura. A uma temperatura de 20°C possui um tempo de semivida de 40 minutos e à temperatura de 0°C, de 140 minutos (Elvis & Ekta, 2011). Para a utilização do O<sub>3</sub> na medicina é necessária a utilização de geradores.

Por ser molécula instável deve ser apenas produzida no momento da aplicação, como será referido mais aprofundadamente no capítulo 5 (Anzolin & Bertol, 2018; Naik et al., 2016).

Apesar de ter um efeito nocivo, quando inalado em doses elevadas pode provocar irritação do trato respiratório, contudo apresenta efeitos benéficos quando utilizado em doses terapêuticas precisas. Nas últimas décadas tem-se demonstrado um grande potencial na utilização de O<sub>3</sub>, pois este dissipa-se não permanecendo nas células, oxidando os ácidos gordos polinsaturados (ômega3) e ainda conseguindo estimular o organismo a produzir enzimas endógenas antioxidantes, como vai ser referido no subcapítulo 4.3 (Anzolin & Bertol, 2018; Zeng et al., 2020).

O O<sub>3</sub> também tem um excelente poder anti-inflamatório e tem sido muito utilizado devido ao seu poder bactericida e antiviral, por este estar envolvido nas defesas antioxidante e reguladoras do sistema imunitário (Naik et al., 2016; Zeng et al., 2020)

## 4.3 Mecanismo de ação

Relativamente ao mecanismo de ação do O<sub>3</sub>, este ainda não é totalmente conhecido, apesar de muito estudado nos últimos anos (Bocci, 2011). Pensa-se que tem a capacidade de exercer efeitos terapêuticos como a melhoria da oxigenação corporal, a irradicação dos produtos tóxicos do metabolismo celular, aperfeiçoamento dos mecanismos de defesa imunológica do organismo, regulação do sistema antioxidante e melhoria do metabolismo de O<sub>2</sub>, atua a nível mitocondrial, diminui as citocinas

inflamatórias e aumenta as citocinas anti-inflamatórias, e ainda tem amplo espectro antimicrobiano (Bocci, 2011; Penido et al., 2010).

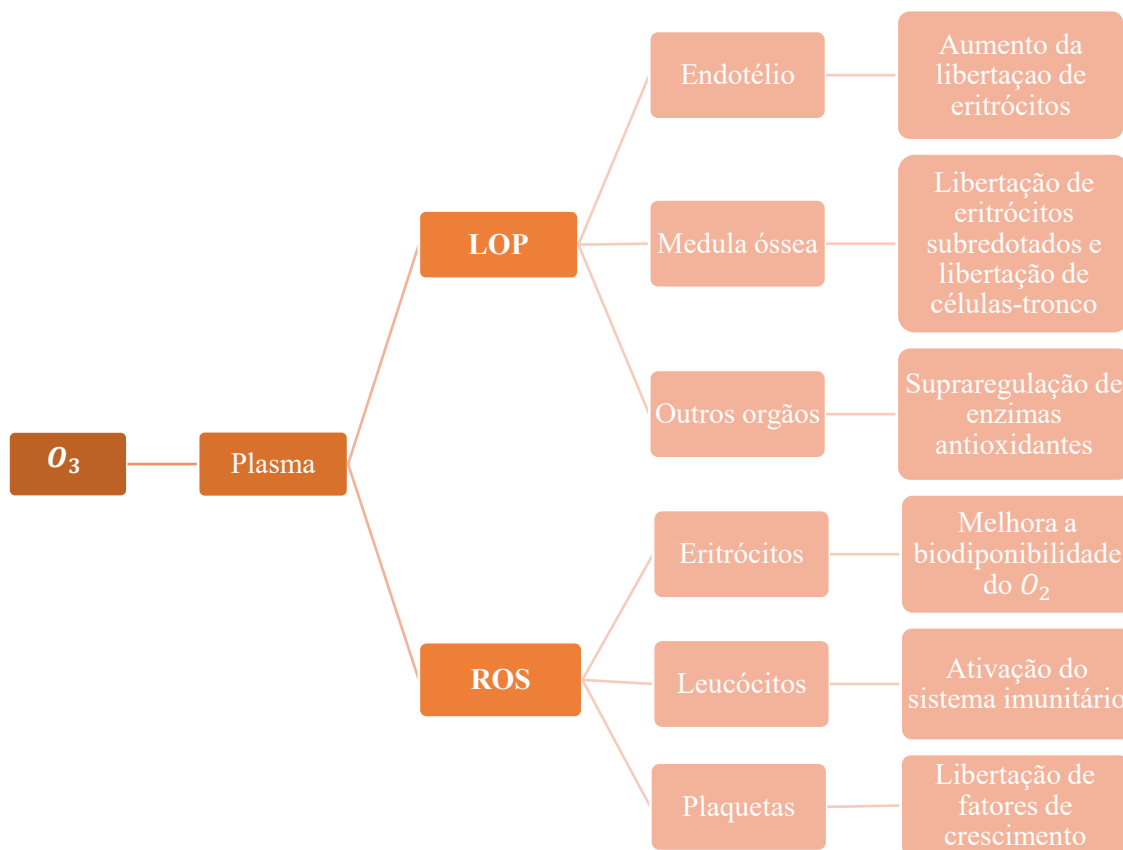
*a) Regulação do Sistema Antioxidante*

Sendo dez vezes mais solúvel do que o  $O_2$ , o  $O_3$  consegue penetrar com maior facilidade nos tecidos dissolvendo-se no plasma sanguíneo e nos fluidos extracelulares, reagindo de imediato com biomoléculas, como proteínas, carboidratos, antioxidantes e ácidos gordos. Logo de seguida desaparece e gera radicais livres, as Espécies Reativas de Oxigénio (ROS/EROS) e Produtos De Oxidação Lipídica (LOP) (Anon, 2007; Bocci, 2007).

A molécula ROS é principalmente o peróxido de hidrogénio ( $H_2O_2$ ), que é um oxidante não radical capaz de reagir como o  $O_3$  responsável por extrair diversos efeitos biológicos e terapêuticos (Philippi, Sousa, & Barreira, 2018).

Para conseguir obter um efeito biológico sem provocar danos é importante a calibração da concentração de  $O_3$  ( $\mu g/ml$  de gás por  $ml$  de sangue 1:1), sendo também importante a medição da capacidade antioxidante do sangue e caso seja necessário, reforçar com suplementos alimentares antioxidantes, antes e durante o tratamento, pois os ROS em quantidades excessivas podem causar danos celulares (Philippi et al., 2018).

Segundo Philippi & Barreira (2018) as ROS apresentam mediadores de defesa e imunidade, ou seja, quando é introduzido  $O_3$  existe um aumento na ativação das plaquetas e consequentemente libertação de fatores de crescimento, que contribuem para a cicatrização (Figura 7).



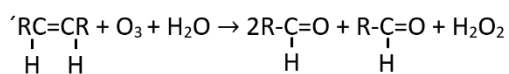
**Figura 7-** Resumo dos principais efeitos biológicos ao introduzir ozono no organismo

Fonte: adaptado de (V. Bocci, 2006)

Os LOP podem ser benéficos ou tóxicos, ou seja, quando se pretende ter um efeito terapêutico, as concentrações não devem ser nem muito baixas acabando por não ter eficácia, nem muito altas podendo causar toxicidade (Philippi et al., 2018).

Com a produção de LOP segue a peroxidação de ácidos gordos polinsaturados (PUFA) presentes no plasma. Estes por serem mais sensíveis à oxidação quando introduzido o  $O_3$  originam o  $(H_2O_2)$  que é um ROS (Smith et al., 2017).

Os PUFA que reagem com o  $O_3$  no organismo são o ómega-3 (ácido alfa-linoleico) e o ómega-6 (ácido linoleico) (Figura 8) (Travagli, Zanardi, Valacchi, & Bocci, 2010).



**Figura 8-** Principal reação do ozono no nosso organismo, ozonólise

Fonte: adaptado de (Aydogan & Seda, 2012)

Quando o organismo está exposto ao O<sub>3</sub> em doses controladas ocorre um stress oxidativo (Figura 9).



**Figura 9-** Regulação do sistema antioxidante, stress oxidativo  
Fonte: adaptado de (Aydogan & Seda, 2012)

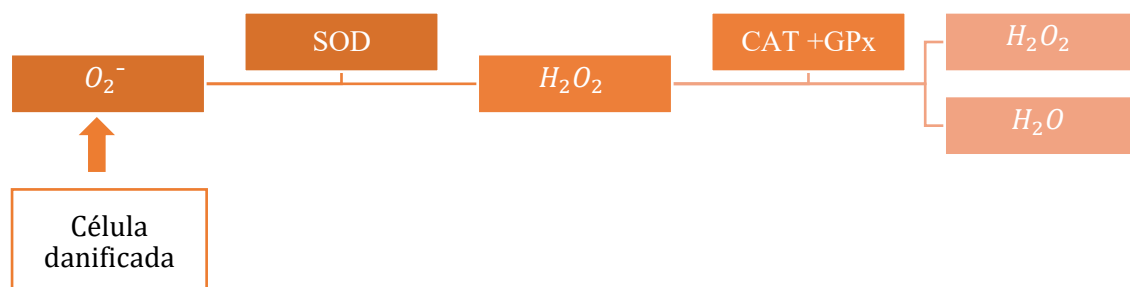
Segundo Aydogan & Seda (2012) e Oliveira & Wosch (2012) o stress oxidativo causado pela introdução de O<sub>3</sub> leva a um aumento gradual da produção de enzimas endógenas antioxidantes, que são a primeira linha de defesa na destruição dos radicais livres (RL) (Tabela 6), tal como, a Superóxido dismutase (SOD), Catalase (CAT) e Glutathione Peroxidase (GPX), conforme a Figura 10.

Os RL podem ser produzidos através de fatores externos como desequilíbrios alimentares, stress, poluição, tabaco ou distúrbios endócrinos e são responsáveis pela origem e todo o processo de evolução de uma doença (Oliveira & Wosch, 2012).

**Tabela 6-** Regulação do sistema antioxidante

<b>Antioxidantes</b>	<b>Radicais Livres</b>	
<i>Não enzimáticos (exógenos)</i>	<i>Enzimáticos (endógenos)</i>	<i>Espécies reativas de oxigénio</i>
Vitamina C, E	Superóxido dismutase (SOD)	OH, O <sub>2</sub> <sup>-</sup>
Carotenoides	Catalase (CAT)	ROO
Flavonoides	Glutathione Peroxidase (GPX)	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , HOCL

Fonte: adaptado de (Aydogan & Seda, 2012)



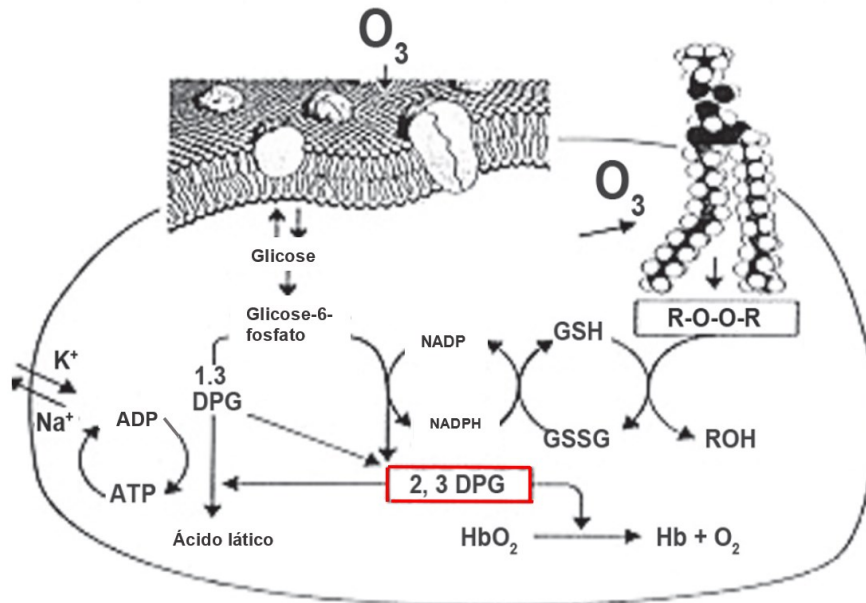
**Figura 10-** Ativação das enzimas antioxidantes após introdução do ozono

Fonte: adaptado de (Smith, Wilson, Gandhi, Vatsia, & Khan, 2017)

*b) Estimulação da metabolização de O<sub>2</sub>*

O O<sub>3</sub> também vai estimular dentro das hemácias, quatro substâncias muito importantes, o ATP, o NADH, a glutathiona (GSH) e o 2,3-DPG, sendo que as últimas duas, são antioxidantes hidrossolúveis (Smith et al., 2017).

Segundo Aydogan & Seda (2012) e Elvis & Ekta (2011) o O<sub>3</sub> ativa o ciclo de Krebs, o que proporciona um aumento da produção da glicose nos glóbulos vermelhos. Esse aumento, promove a libertação de maior quantidade de O<sub>2</sub>, através da estimulação do 2,3-difosfoglicerato (2, 3-DPG), como mostra a Figura 11, ou seja, o 2,3-DPG ao entrar em contacto com o sítio alostérico da hemoglobina faz com que a afinidade com o O<sub>2</sub> seja menor e assim liberta o O<sub>2</sub> para os tecidos.



**Figura 11-** Ação do ozono no metabolismo dos glóbulos vermelhos

Fonte: adaptado de (Elvis & Ekta, 2011)

c) Ativação do sistema imunológico

Com a ativação do sistema imunitário pela introdução de  $O_3$ , os monócitos e linfócitos T libertam as citocinas mensageiras. Tanto as citocinas como os interferões, interleucinas e fatores de crescimento, são produzidos pelas células imunocompetentes e libertadas em pequenas quantidades (Tabela 7)(Aydogan & Seda, 2012).

**Tabela 7-** Ativação das células imunocompetentes

**Interferões**

- IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$  e IFN- $\gamma$

**Interleucinas**

- IL-1b, 2, 4, 6, 8, 10

**Fatores de Necrose Tumoral**

- TNF- $\alpha$

**Fator estimulador da formação de colónias de granulócitos/macrófagos**

- GM-CSF

**Fator de crescimento transformador**

- TGF- $\beta$ 1

Fonte: adaptado de (Travagli, Zanardi, Valacchi, & Bocci, 2010)



O  $O_3$  também apresenta um efeito imunoestimulador sobre os linfócitos T, produtores de interleucinas, ativa os macrófagos, aumenta a fagocitose e ainda tem uma capacidade de regenerar os tecidos e formar ribossomas e mitocôndrias através da produção de  $O_2$  resultante da reação de  $O_3$  (Naik et al., 2016).

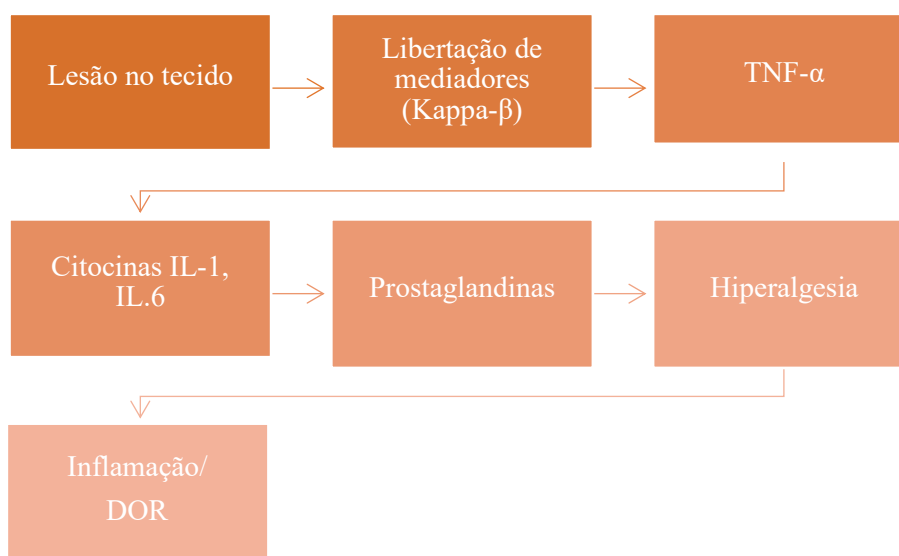
d) Efeito antimicrobiano

Segundo Aydogan & Seda (2012) o ozono, pelo seu elevado potencial de oxidação, é capaz de inativar bactérias gram-positivas e gram-negativas, sendo considerado um agente biocida. Efetivamente, ele promove a inativação de bactérias, vírus, fungos, leveduras e protozoários. Em relação às bactérias, o  $O_3$  não destrói e não destabiliza a membrana plasmática da célula como muitos antimicrobianos, apenas altera a sua integridade através da oxidação dos fosfolípidios e das lipoproteínas (Tiwari et al., 2017). Assim, pode ser útil em patologias cutâneas como a acne, dado que a mesma é desencadeada pela proliferação da bactéria *C. acnes*.

Nos fungos, o  $O_3$  consegue inibir o crescimento celular em certas fases de reprodução. Com os vírus, o  $O_3$  danifica a cápsula viral e consegue ainda perturbar o ciclo reprodutivo, ou seja, interrompe o contato do vírus com a célula hospedeira através da peroxidação (Elvis & Ekta, 2011; Tiwari et al., 2017).

e) Diminuição dos mediadores inflamatórios

Durante o processo inflamatório são produzidas ROS que causam stress oxidativo controlado (Ahmed, Luo, Namani, Wang, & Tang, 2017). De seguida, as células inflamatórias produzem indutores de inflamação celular, Kappa-Beta, que ao entrarem em contacto com a membrana celular desencadeiam o processo de ativação do TNF- $\alpha$ . Posteriormente este dirige-se ao núcleo celular e através de transcrição ativa a presença e libertação de mediadores inflamatórios, entre eles, as quimiocinas, citocinas e prostaglandinas, aumentando de seguida a inflamação e consequentemente a dor (Figura 12). Após este estímulo são ativados os mastócitos, macrófagos e linfócitos, para se deslocarem para o local da lesão (Naik et al., 2016).



**Figura 12-** Mecanismo bioquímico de transmissão da dor e cascata de formação de mediadores inflamatórios

Fonte: adaptado de (Zeng et al., 2020)

Os fármacos de uso convencional, têm o seu mecanismo de ação associado a um esquema de indutor recetor, como exemplo a afinidade dos anti-inflamatórios não esteroides pela enzima cicloxigenase e os esteroides pelo ácido araquidónico, causando vários efeitos adversos (Zeng et al., 2020).

O O<sub>3</sub>, tem a sua função anti-inflamatória associada a um mecanismo de regulação por pH, isto é, sendo a inflamação caracterizada por ter um pH ácido e o O<sub>3</sub> por ter pH básico, dirige-se ao local da inflamação, neutralizando o pH da inflamação, diminuindo assim toda a resposta inflamatória e consequentemente as suas manifestações clínicas, aumento da temperatura local, vasodilatação e dor (Naik et al., 2016).

## 5 Sistema de Produção de Ozono

Os sistemas de produção de  $O_3$  têm de corresponder aos aspetos que as autoridades sanitárias exigem, controlando a sua toxicidade através de geradores. O gerador carece de uma calibração para que se evitem concentrações ou aplicações incorretas (Bocci, 2006, 2007; Schawartz et al., 2015).

Em Portugal a autoridade competente que regula o  $O_2$  e o  $O_3$  para uso medicinal é o Infarmed, enquanto que  $O_3$  industrial é a Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV). No caso dos geradores, o setor grossista tem de pedir ao Infarmed uma licença de certificação, para a comercialização em Portugal. O geradores além da certificação têm de ter Indicativo de conformidade obrigatória para diversos produtos comercializados no Espaço Económico Europeu (CE) classificação IIB diretiva 93/42/CEE (Comunidade Económica Europeia) e serem regulados pelos dispositivos médicos (DMM) (Europeia, 1993; Infarmed, 2019; Medical Device Coordination Group, 2019).

Existem atualmente 4 geradores comercializados e certificados em Portugal o *Ozone* marca comercial *O2med*, *Ozonette*, *Ozonobaric P* marca comercial *2mPharma* e Sistema Med *O3* marca comercial *Solution Ozone* (*2mPharma*, 2020a; *O3med*, 2020; *Ozone*, 2020).

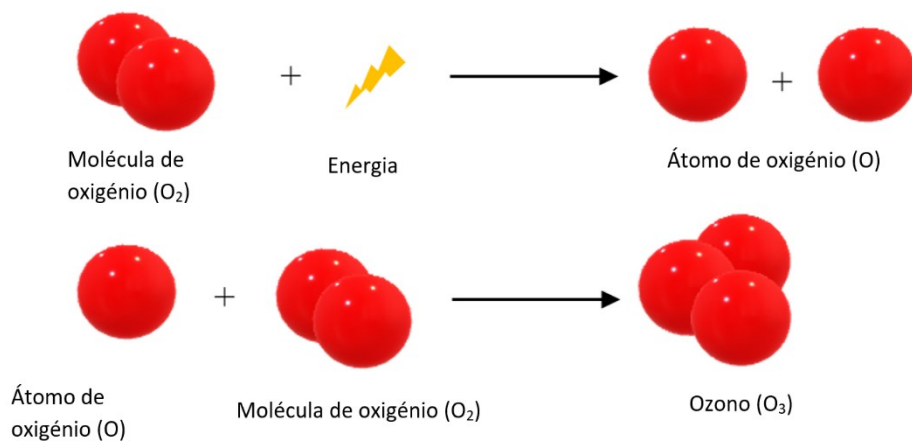
### 5.1 Geradores de ozono

Para a produção de  $O_3$  para uso medicinal é necessária a utilização de geradores (Figura 13). É utilizada uma mistura de  $O_2$  puro e de  $O_3$  à proporção de 95% para 5%. O gerador promove uma descarga elétrica de elevada potência nas moléculas de  $O_2$  entre os 13.000 e 15.000 volts, possibilitando a agregação dos átomos formando o  $O_3$  (Figura 14) (Philippi et al., 2018).



**Figura 13-** Geradores de ozono

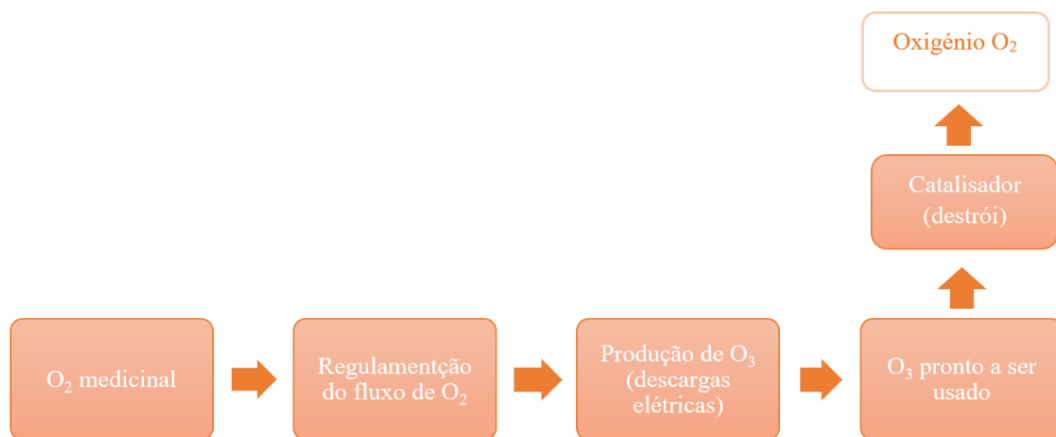
Fonte: (2mPharma, 2020a; O3med, 2020)



**Figura 14-** Formação de ozono dentro de um gerador

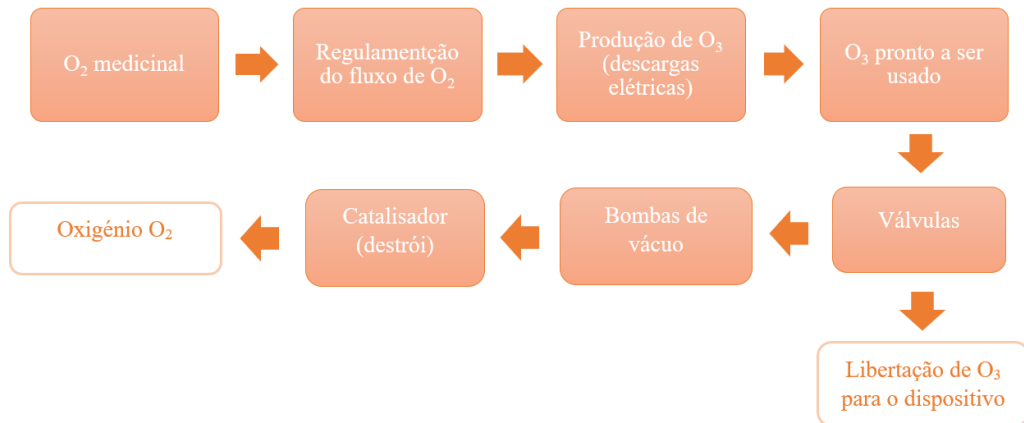
Fonte: adaptado de (Breidablik et al., 2019)

É fundamental que o gerador disponha de um catalisador à base de materiais pesados ou um sistema de válvulas e sensores, que decompõem  $O_3$  em  $O_2$  para depois ser libertado para o ambiente (Figura 15 e 16) (Bocci, 2006).



**Figura 15-** Controlo do fluxo de oxigênio fornecido pelo gerador que dispõe de um catalisador

Fonte: adaptado de (V. Bocci, 2006)



**Figura 16-** Controle do fluxo de oxigênio fornecido pelo gerador que dispõe de uma válvula

Fonte: adaptado de (V. Bocci, 2006)

O profissional de saúde que o administra tem de ser médico ou enfermeiro especialista na área e deve ter consigo um aparelho fidedigno de alta qualidade, que consiga gerar O<sub>3</sub> seguro. É importante também que o gerador consiga através de um fotómetro medir a concentração de O<sub>3</sub> e que seja feito de materiais resistentes como titânio, aço inoxidável, vidro ou teflon pois estes são resistentes ao O<sub>3</sub> ao contrário do poliuretano (Anzolin & Bertol, 2018; Naik et al., 2016).



## 6 Ozonoterapia: indicações gerais e doses terapêuticas

### 6.1 Indicações gerais

O O<sub>3</sub> trata inúmeras patologias de forma isolada ou pode ser utilizado como uma terapêutica complementar, em patologias de origem inflamatória, infecciosa, isquêmica ou alterações do stress oxidativo, como mostra a Tabela 8 (Naik et al., 2016).

**Tabela 8-** Aplicações de ozono de acordo com os seus efeitos biológicos

<b>Indicações clínicas, com origem inflamatória, infecciosa e isquêmica</b>	
<b><i>Medicina Estética e Dermatologia</i></b>	Lipodermitis e lipodistrofias localizadas (Celulite) Lipomatoses <u><b>Acne</b></u> Rosácea Eczema Processos eczematosos Herpes Simplex e Zóster Micoses Queimaduras Cicatrizes Psoríase Candidíase oral Escaras Pé diabético Varizes e úlceras varicosas
<b><i>Aparelho Cardiovascular</i></b>	Tromboflebites Arteriosclerose Insuficiência Venosa Rutura de capilares Cardiopatia isquêmica
<b><i>Aparelho Digestivo</i></b>	Hepatites B e C Colite ulcerosa Doença de Crohn Fístulas perineais Hemorroidas Úlceras gástricas

**Tabela 8** (continuação)- Aplicações de ozono de acordo com os seus efeitos biológicos

<b><i>Indicações clínicas, com origem inflamatória, infecciosa e isquêmica</i></b>	
<b><i>Aparelho locomotor</i></b>	Artrose Artrite Reumatoide Bursites e tendinites Fibromialgia Reumática Hérnia discal Estenoses do canal vertebral Síndrome do túnel cárpico
<b><i>Neurologia</i></b>	Depressão Cefaleias Doença de Parkinson Demência Arteriosclerose cerebral Alzheimer
<b><i>Ginecologia</i></b>	Vulvovaginites de repetição Infecções urinárias (vírus, fungos e bactérias) Processos inflamatórios e abscessos da mama Complicações sépticas obstétricas (infecções pós-operatórias em cesarianas)
<b><i>Oftalmologia</i></b>	Glaucoma de ângulo aberto Neuropatia ótica Retinopatia pigmentar
<b><i>Otorrinolaringologia</i></b>	Amigdalite crônica Faringite infecciosa Síndrome vestibulo coclear periférico
<b><i>Medicina Dentária</i></b>	Cirurgia Oral Implantologia Periodontologia Dor Orofacial Endodontia Irrigação Periodontal Desinfecção de superfícies

Fonte: adaptado (Naik et al., 2016; Schwartz et al., 2015; Zeng et al., 2020)

## 6.2 Doses terapêuticas

Os profissionais de saúde que executam ozonoterapia regem-se pela Declaração de Madrid, publicada pelo Comité Internacional Científico sobre Ozonoterapia (ISCO3) que indica através de uma escala terapêutica as doses do ozono a serem utilizadas (Schawartz et al., 2015).



Quando nos referimos ao O<sub>3</sub> medicinal é fundamental ter em conta três princípios básicos: não deve causar qualquer dano, iniciar sempre com concentrações baixas na via sistêmica e ir aumentando consoante a reação do organismo, não ultrapassando as concentrações de segurança (Bocci, 2011; Schwartz et al., 2015). A ação terapêutica do O<sub>3</sub> é variável consoante os efeitos e utilização de acordo com a dose como se evidencia na Tabela 9.

**Tabela 9-** Aplicação da ozonoterapia de acordo com as doses e os seus efeitos

<b>Dose</b>	<b>Concentração (µg/ml)</b>	<b>Aplicação</b>	<b>Efeito</b>
<b>Alta</b>	100	Tópica	-Antimicrobiano; - Cicatrizante;
	90		
	80		
	70		
<b>Média</b>	60	Tópica + Sistêmica	-Antimicrobiano; -Imunomodulador; - Estimulador do sistema enzimático de defesa antioxidante;
	50		
<b>Baixa</b>	40	Sistêmica	- Anti-inflamatório; - Analgésico; - Imunomodulador
	30		
	20		
	10		

Fonte: adaptado de (Schawartz et al., 2015)



## 7 Vias de Administração do Ozono

O O<sub>3</sub> utilizado para uso medicinal, pode ser administrado por via tópica ou sistêmica como tratamento isolado ou em complementaridade com outras terapêuticas convencionais, de forma a obter um efeito sinérgico (Tabela 10) (Penido et al., 2010; Schawartz et al., 2015):

**Tabela 10-** Vias de administração do ozono

Tópica	Sistêmica
a) Vapor de ozono, Água, Óleo e Creme Ozonizado;	e) Intravenosa (IV)- Auto-Hemoterapia Major;
b) Bolsa de ozono/imersão transcutânea;	f) Intramuscular (IM)- Auto-Hemoterapia Minor;
c) Infiltrações intra-articulares, paravertebral, peri-articulares e subcutânea;	g) Retal- Insuflação Retal
d) Intravesical, intravaginal, oftalmológica, intrafistular;	

Fonte: adaptado de (Bocci, 2011; Schawartz et al., 2015)

De seguida serão descritas as várias vias de administração terapêutica do O<sub>3</sub> segundo as Diretrizes da “Declaração de Madrid sobre Ozonoterapia”:

### *a) Aplicação tópica de vapor de ozono, água, óleo e creme ozonizado*

A aplicação tópica do vapor, água, óleo e creme com O<sub>3</sub>, é muito utilizada em situações inflamatórias ou infecciosas da pele, tendo mostrado eficácia em estripes bacterianas, tais como: *C. acnes*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*,

*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* e especialmente *Mycobacterium*, mas também contra alguns fungos. Estas aplicações conseguem diminuir a intensidade dos sintomas aliviando mais rapidamente a infecção, o prurido e a inflamação. Também são excelentes desinfetantes, melhoram a cicatrização e estimulam a proliferação celular (G. Gupta & Mansi, 2012; Schwartz et al., 2015).

### Vapor de ozono

O vapor de  $O_3$  é utilizado como tratamento complementar da limpeza de pele. O primeiro passo é higienizar a pele do rosto com um produto adequado ao tipo de pele, exfoliar (exceto se estivermos na presença de uma acne inflamatória ou polimórfica) e só depois usar o vapor de  $O_3$ , para melhores resultados (Coqueiro & Santos, 2019).

A água utilizada no equipamento deve ser previamente filtrada através de filtros com carvão ativado (elimina o cloro da água deixando o ambiente favorável para a adição de  $O_3$ ) colocada no reservatório do equipamento (Figura 17) e aquecida à ebulição, para se transformar posteriormente num vapor quente (Silva & Pereira, 2018).



**Figura 17-** Aparelho de vapor de ozono  
Fonte: (Indústria & LTDA, 2018)

Por correntes de alta frequência as moléculas da água ( $H_2O$ ) separam-se das moléculas de  $O_2$  em um átomo de oxigénio e em moléculas de  $O_2$ , gerando o  $O_3$  que se transforma posteriormente em vapor, assim que a água atinga os  $100^\circ C$  (Datta, Pal, Roy, Mitra, & Pradhan, 2019; Maia, 2017; Silva & Pereira, 2018).

No tratamento da acne, o vapor com  $O_3$  é utilizado durante 5 minutos, pois este causa vasodilatação periférica local e, conseqüentemente, a dilatação dos poros, melhorando a circulação e oxigenação da área afetada, facilitando a libertação dos comedões. Este processo deve ser realizado com algodão humedecido nos olhos e o

aparelho deve estar afastado do rosto cerca de 40 centímetros. Nesta técnica a concentração utilizada é cerca 10-30 µg/ml (Coqueiro & Santos, 2019; Maia, 2017).

### Água ozonizada

No final século XIX, foi descoberta a capacidade que o O<sub>3</sub> apresenta na purificação da água, sendo que nas últimas décadas tem sido usado para tratamento da água potável em vários países da Europa (Bocci, 2011; Travagli et al., 2010). A água ozonizada também está indicada no tratamento de infeções locais, tais como: micoses, infeções micóticas, herpes simples e herpes zóster, queimaduras, lesões oculares, cicatrizes cirúrgicas e edemas de origem traumática ou bacteriana (Philippi et al., 2018).

A água ozonizada para além de apresentar capacidades de oxigenar superfícies, eliminar impurezas sem provocar toxicidade, melhora a circulação sanguínea e auxilia na cicatrização. Quanto aplicada na pele do rosto deve ser com auxílio de discos algodão ou compressas esterilizadas (Bocci, 2011; G. Gupta & Mansi, 2012; Martinelli, Giovannangeli, Rotunno, Trombetta, & Montomoli, 2017).

### Óleo e creme ozonizado

Relativamente ao óleo e creme ozonizado, tanto um como o outro são uma mistura de óleos vegetais, podendo conter óleo de coco, óleo de girassol e azeite ozonizados. O creme por ser altamente hidratante é mais indicado para pele com tendência a atopia e a formulação em óleo é mais indicada para pele com tendência acneica (2mPharma, 2020a; JustNat, 2020).

No que diz respeito ao tratamento da acne, ao contrário dos cosméticos convencionais, o óleo ozonizado apresenta um efeito hidratante, antioxidante, antimicrobiano, anti-inflamatório, cicatrizante e ainda calmante (Anzolin & Bertol, 2018; Bocci, 2006). Este óleo deve ser aplicado na pele previamente limpa, na zona afetada, através de movimentos circulares até à total absorção e o número de aplicações depende da gravidade da acne (Bocci, 2011; Schawartz et al., 2015). Ao contactar com os tecidos, fornece uma libertação sustentada de O<sub>3</sub>, previne e trata a infeção e estimula a reconstrução de tecidos, favorecendo o processo cicatricial (Bocci, 2011; G. Gupta & Mansi, 2012; Schawartz et al., 2015).

A Figura 18 mostra alguns exemplos de um óleo ozonizado comercializado em Portugal. Na sua composição encontramos o óleo de girassol e o azeite ozonizados (2mPharma, 2020b; JustNat, 2020).



**Figura 18-** Nomes comerciais/marcas de Óleo ozonizado comercializado em Portugal

Fonte: (2mPharmab, 2020; JustNat, 2020)

A concentração de  $O_3$  nos óleos vegetais mede-se pelo índice de peróxidos (IP), sendo recomendado de o uso de 400 IP, podendo variar entre 400-1200 IP. (Schawartz et al., 2015).

*b) Bolsa de ozono/imersão transcutânea*

Consiste na aplicação transcutânea de  $O_3$  gasoso através da insuflação de um saco de plástico resistente selado ou bota de baixa pressão chamada de bota de Rokitansky (Figura 19) ou através de uma ventosa de ozono (Schawartz et al., 2015) onde o  $O_3$  é fluido em concentração hiperbárica. Assim que o tecido começa a regenerar, a concentração é reduzida e deve ocorrer espaçamento das sessões para favorecer a cicatrização.



**Figura 19-** Bolsa com ozono

Fonte: (Philippi & Barreira, 2018)

Este processo é utilizado principalmente para infecções purulentas, como feridas, acne e úlceras (Schawartz et al., 2015), numa concentração definida conforme a Tabela 11.

**Tabela 11-** Critérios para seleção da concentração de ozono

<b>Concentração µg/ml (O<sub>3</sub>)</b>	<b>Tipo de lesão</b>
<b>60</b>	Ferida infetada, purulenta
<b>40</b>	Ferida com infecção controlada e a iniciar o processo de granulação
<b>20</b>	Ferida em estado de evolução, com tecido de granulação e sem sinais de infecção

Fonte: adaptado de (Philippi & Barreira, 2018)

No caso do tratamento da acne, a concentração varia segundo o estadio e a evolução da lesão, podendo começar em 60-40 µg/ml, durante 20 a 30 minutos. Assim que se verificam melhorias na cicatrização, esta deve ser reduzida progressivamente a concentração para 30-20 µg/ml e espaçar as sessões (Schawartz et al., 2015).

*c) Infiltrações intra-articulares, paravertebrais, peri-articulares e subcutâneas*

Consistem na aplicação direta na articulação do ombro ou joelho, na musculatura paravertebral (ou peri-articular) ou no espaço subcutâneo, sendo que, as doses devem ser inicialmente mais baixas e só depois de se verificar a reação do paciente à terapêutica é que se pode aumentar (Schawartz et al., 2015).

*d) Intravesical, intravaginal, oftalmológica, intrafistular (dentro de cavidades)*

Na insuflação vesico-uretral infiltra-se o O<sub>3</sub> até à bexiga ou uretra. Caso seja necessário pode ser usada água ozonizada com um irrigador na zona a aplicar. As concentrações a utilizar vão aumentando gradualmente consoante a resposta ao tratamento, a concentração pode variar de 10-15-20-25 µg/ml (Schawartz et al., 2015).

No que diz respeito à insuflação vaginal utilizam-se concentrações de 20-40 µg/ml, sendo que, à posteriori pode ser realizada uma lavagem vaginal com água ozonizada e água bidestilada (Schawartz et al., 2015). Esta técnica está indicada em doenças inflamatórias do trato genital, vaginose bacteriana, vulvovaginite e candidíase recorrente (Schawartz et al., 2015).

A utilização de O<sub>3</sub> em oftalmologia é útil em casos como queratites, úlceras da córnea, conjuntivites ou queimaduras oculares, mas exige a aplicação prévia de um colírio anestésico e a imobilização da pálpebra com um sistema que impede o seu fecho. A concentração de O<sub>3</sub> que é utilizada é cerca de 20-30 µg/ml (Schawartz et al., 2015).

e) *Auto-hemoterapia major (AHTM)*

Esta técnica é considerada uma das mais eficazes e é muito utilizada na Europa. São colhidos cerca de 50-100 ml de sangue venoso do utente, em condições assépticas rigorosas, para dentro de um frasco de vácuo com citrato de sódio como anticoagulante, onde o médico faz a mistura do sangue com o O<sub>3</sub> medicinal, para depois ser reinfundido no utente através de um sistema de perfusão livre de pressão (Schawartz et al., 2015; Travagli et al., 2010).

O sistema de perfusão deve ser certificado e livre de polímeros sintéticos de plástico (PVC) ou outras substâncias conhecidas por reagirem com o O<sub>3</sub>. As concentrações médias de O<sub>3</sub> usadas em AHTM variam entre 10 a 40 µg/ml de sangue e têm-se mostrado capazes de ativar o metabolismo celular e efeito imunomodulador e regulador dos antioxidantes intracelulares (Schawartz et al., 2015).

Um dos efeitos secundários da AHTM é a hipoglicemia e a dormência nos lábios, que pode ser resultado de uma retransfusão demasiado rápida (Bocci, 2011).

Esta técnica está indicada no tratamento complementar de várias patologias arteriais, doença arterial periférica, acidente vascular cerebral, retinopatia, angiopatia diabética, perda aguda de audição, síndrome de fadiga crónica, fibromialgia e algumas doenças virais, não sendo recomendada no tratamento da acne (Bocci, 2011; Schawartz et al., 2015).



*f) Auto-hemoterapia minor (AHTm)*

Nesta técnica é utilizada uma pequena porção de sangue venoso que é misturado com o O<sub>3</sub> e de seguida administrado por via intramuscular ao mesmo indivíduo. (Bocci, 2011; Schawartz et al., 2015). A AHTm é indicada para estimular o sistema imunológico como uma autovacina e também é utilizada para doenças autoimunes (psoríase), acne severa e dermatite atópica (Bocci, 2011; Schawartz et al., 2015).

No tratamento da acne a concentração de O<sub>3</sub> utilizada é de 10-20 µg/ml, sendo que deve ser feita 2 a 3 vezes por semana num total de 8 a 10 sessões, dependendo das necessidades de cada paciente (Schawartz et al., 2015).

*g) Insuflação retal*

É uma técnica muito segura e não invasiva, podendo ser usada em crianças, adultos, idosos ou em pacientes com vasos sanguíneos frágeis (Figura 20). A ozonoterapia por via retal tem um efeito tópico e sistémico, uma vez que o O<sub>3</sub> é facilmente dissolvido no tecido do lúmen. Nele existem mucoproteínas que têm um forte poder antioxidante e o O<sub>3</sub> consegue reagir com maior rapidez, produzindo ROS e LOP que passam logo para a corrente sanguínea (Schawartz et al., 2015; Springer, 2007).

A insuflação retal é indicada para patologias locais, tais como: obstipação crónica, colite ulcerosa, doença de Crohn, proctite, fístulas e fissuras. Atua também como adjuvante na oncologia, nas doenças autoimunes e em doenças hepáticas, embora não seja indicada no tratamento da acne (Bocci, 2011; Springer, 2007).



**Figura 20-** Insuflação retal com ozono

Fonte: (Philippi & Barreira, 2018)

Em suma, a terapia com  $O_3$  na acne, tem como principal objetivo reduzir a colonização e proliferação de *C. acnes* e eliminação da inflamação e pode ser realizada por via tópica ou sistêmica, dependendo da gravidade da patologia, (Rensi et al., 2014). (Schawartz et al., 2015).

Existem diferentes formas de utilização de ozono na acne. Em situações de acne grau I e II, é recomenda-se a utilização de óleo ozonizado e vapor de  $O_3$  de forma isolada e em situações de acne grau III, IV e V a utilização de *AHTm*, bolsa com  $O_3$  em complementaridade com o óleo e vapor de  $O_3$  (Tabela 12), sendo que a concentração varia segundo o estadio e a evolução da lesão (Bocci, 2011; G. Gupta & Mansi, 2012).

Antes destes procedimentos a pele deve ser devidamente limpa com produto adequado, para remover o excesso de sebo e impurezas (Bocci, 2011; Elvis & Ekta, 2011; Maia, 2017; Penido et al., 2010; Schawartz et al., 2015).

**Tabela 12-** Diferentes formas de utilização de ozono na acne

Aplicações do ozono na acne		Utilização
<b>Tópico</b>	Óleo ozonizado	Acne grau I, II e III
	Vapor de ozono	Acne grau I, II, III, IV e V
	Água Ozonizada	Acne grau I, II, III, IV e V
	Bolsa com $O_3$	Acne grau III, IV e V
<b>Sistêmico</b>	<i>AHTm</i>	Acne grau III, IV e V

Fonte: adaptado de (V. Bocci, 2011; Elvis & Ekta, 2011; Maia, 2017; Penido et al., 2010; Schawartz et al., 2015)

## 8 Toxicidade do Ozono

A eficácia do O<sub>3</sub> depende naturalmente da concentração atingida no local de ação, mas também da capacidade oxidante e da natureza da célula alvo (V. Bocci, 2006). Por exemplo, a inalação do O<sub>3</sub> seria problemática dada a baixa capacidade antioxidante dos pulmões (Tabela 13), o que acabaria por provocar danos no espaço broncoalveolar e induzir a síntese de citocinas inflamatórias, ROS e LOP, com consequente inflamação e danos dos órgãos vitais (Bocci, 2006).

**Tabela 13-** Efeito do ozono em alguns fluídos/tecidos

<b>Fluídos e tecidos</b>	<b>Capacidade antioxidante</b>	<b>Resposta</b>
<i>Plasma</i>	Elevada	Terapêutica
<i>Pulmão</i>	Muito baixa	Tóxica
<i>Pele</i>	Moderado	Terapêutica
<i>Líquido cefalorraquidiano</i>	Muito baixa	Tóxica

Fonte: adaptado de (V. Bocci, 2006)

O principal responsável pela toxicidade do O<sub>3</sub> é a sua incorreta utilização e aplicação por profissionais de saúde não habilitados (Bocci, 2006).

Segundo V. Bocci (2006) 10 dias antes de iniciar o tratamento tópico ou sistêmico é recomendada a realização de exames séricos, aumentar a ingestão de água e suplementar com vitamina C, vitamina E, N-acetil-cisteína, ubiquinol (forma mais biodisponível da coenzima Q10), magnésio dimalato e magnésio treonato. Após o tratamento para evitar qualquer tipo de toxicidade ou sintomas associados, recomenda-se a utilização de ómega-3.



## 9 Contraindicações Gerais da Ozonoterapia

Segundo Wentworth (2002) investigadores norte-americanos referem que o O<sub>3</sub> não apresenta contraindicações, por ser uma biomolécula produzida naturalmente pelo nosso organismo, uma vez que no processo de defesa os neutrófilos ativam anticorpos e produzem O<sub>3</sub>, embora outros refiram o contrário principalmente para a terapêutica sistémica (Tabela 14) (Schawartz et al., 2015).

**Tabela 14-** Contraindicações absolutas e relativas da ozonoterapia

<b><i>Contraindicações Absolutas</i></b>	Défice de Glicose-6-Fosfato Desidrogenase (G6PD) – Favismo
	Hipertiroidismo não controlado
	Anemia Grave
<b><i>Contraindicações Relativas</i></b>	1º trimestre da gravidez e amamentação
	Trombocitopenia e outros distúrbios da coagulação não controlados
	Ferro sérico livre alto
	Patologias com alto stress oxidativo (compensar primeiro)
	Tratamento com anticoagulantes
	Instabilidade cardiovascular
	Pancreatite

Fonte: adaptado de (Schawartz et al., 2015)



## 10 Eficácia da Ozonoterapia na Acne

Nos últimos anos têm sido realizados alguns estudos, com o objetivo de conhecer melhor a eficácia da ozonoterapia na acne (Davis, 2018).

### 10.1 Primeiro estudo

Em 2018, Davis realizou um estudo cujo objetivo era investigar o efeito do O<sub>3</sub> como tratamento complementar na acne severa. A terapêutica com O<sub>3</sub> foi aplicada a um indivíduo que apresentava resultados insuficientes com a terapêutica convencional.

As principais variáveis avaliadas foram o número de lesões, a intensidade da dor através da escala visual analógica (EVA), a ingestão de álcool e o grau de depressão (Davis, 2018). A caracterização do caso antes e após a ozonoterapia encontra-se, respectivamente, nas Tabelas 15 e 16.

**Tabela 15-** Descrição do caso antes de iniciar a terapia de ozono

<b><i>Sexo</i></b>	Masculino
<b><i>Idade</i></b>	34 anos
<b><i>Duração da doença</i></b>	10 anos
<b><i>Áreas afetadas</i></b>	Peito Pescoço Virilha Abdômen Nádegas Costas
<b><i>Número médio de lesões</i></b>	10 a 12
<b><i>Intensidade da dor (0 a 10, sendo 10 o mais grave)</i></b>	10
<b><i>Sintomas associados à dor</i></b>	Depressão Pensamentos suicidas Bebe álcool (12-18 cervejas/dia)
<b><i>Tratamentos realizados</i></b>	Antibióticos (doxiciclina) Retinoides
<b><i>Resultados</i></b>	Manteve-se igual

Fonte: adaptado de (Davis, 2018)

O indivíduo realizou o tratamento durante 1 ano, iniciando com a Niaciamina (Vitamina B3) 1 grama, duas vezes por dia e injeções de triamcinalona 5mg/ml (Figura 21) e não verificou melhorias significativas. Um mês após este procedimento segundo a Declaração de Madrid (Guidelines), como método padrão, começou a ser tratado com óleo ozonizado por via tópica, AHTm, aplicação subcutânea de O<sub>3</sub> (intralesional) e bolsa de O<sub>3</sub> no corpo inteiro (Davis, 2018).

O óleo de ozonizado foi sempre utilizado durante os meses seguintes em complementaridade com a bolsa de O<sub>3</sub>, AHTm e injeção subcutânea com um IP de 600. Durante quinze dias o indivíduo usou uma bolsa de O<sub>3</sub> no corpo inteiro com uma concentração de 10 µg/ml durante vinte minutos, recebendo no total dezassete tratamentos, uma a duas sessões por semana. Quatro meses após, iniciou o tratamento de auto-hemoterapia e recebeu trinta tratamentos, uma vez por semana, com uma concentração de 20 µg/ml em cada 5 ml de sangue injetado durante sete meses e as injeções intralesionais com uma concentração de 10 µg/ml de 4-12 ml de O<sub>3</sub> (Figura 22) (Davis, 2018).



**Figura 21-** Imagem do indivíduo com doença, após tratamento com ozonoterapia

Fonte: (Davis, 2018)



**Tabela 16-** Descrição do caso após iniciar a terapia de ozono

<b><i>Duração do tratamento</i></b>	<b>1 ano</b>
<b><i>Áreas afetadas (Diminuição acentuada)</i></b>	Peito Pescoço Virilha Abdômen Nádegas Costas
<b><i>Número de lesões (média)</i></b>	1 a 2
<b><i>Intensidade da dor (0 a 10, sendo 10 o mais grave)</i></b>	6-7
<b><i>Tratamento</i></b>	Analgésicos e antibióticos (início) Óleo ozonizado por via tópica Auto-hemoterapia minor Injeção subcutânea (intralesional) de ozono Bolsa de ozono no corpo inteiro
<b><i>Resultados após 15 dias do tratamento tópico com o óleo ozonizado</i></b>	Diminuição da dor Diminuição do número e tamanho das lesões Diminuição da inflamação Melhoria das cicatrizes Perspetiva de vida otimista Redução da ingestão de álcool (ocasional)

Fonte: adaptado de (Davis, 2018)



**Figura 22-** Imagem do indivíduo com doença, após tratamento com ozonoterapia

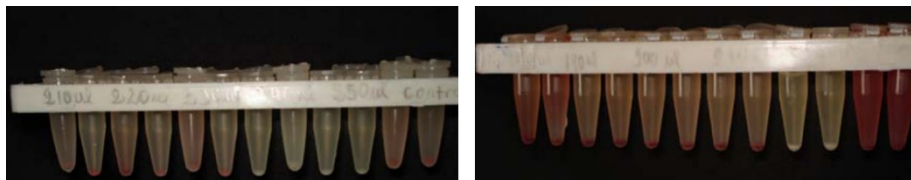
Fonte: (Davis, 2018)

Segundo Davis (2018) óleo ozonizado têm excelentes resultados, aumentando a qualidade de vida, principalmente na faixa etária dos 30.

### *10.2 Segundo estudo*

Em 2014, Rensi executou um estudo *in vitro* com a *C. acnes*, utilizando óleo ozonizado de girassol e de coco que teve como objetivo observar a eficácia destes óleos através da concentração mínima inibitória da *C. acnes*.

Neste estudo utilizaram-se 24 microtubos onde foram colocadas colônias de a *C. acnes* e cloreto de 2,3,5-trifeniltetrazólico (cor vermelha presença de bactérias). Subdividiu-se a amostra em dois grupos, um com 12 microtubos que funcionaram como grupo de controlo e nos outros 12 microtubos colocaram-se os óleos ozonizados para testar a eficácia do O<sub>3</sub>. Verificou-se que o grupo de controlo tinha a cor vermelha o que significa, presença de bactérias vivas e a ausência de cor, revelou que as bactérias estavam mortas pelo efeito bactericida do óleo ozonizado (Rensi et al., 2014), tal como indica a Figura 23.



**Figura 23-** Estudo realizado sobre a eficácia do ozono na *Cutibacterium acnes*

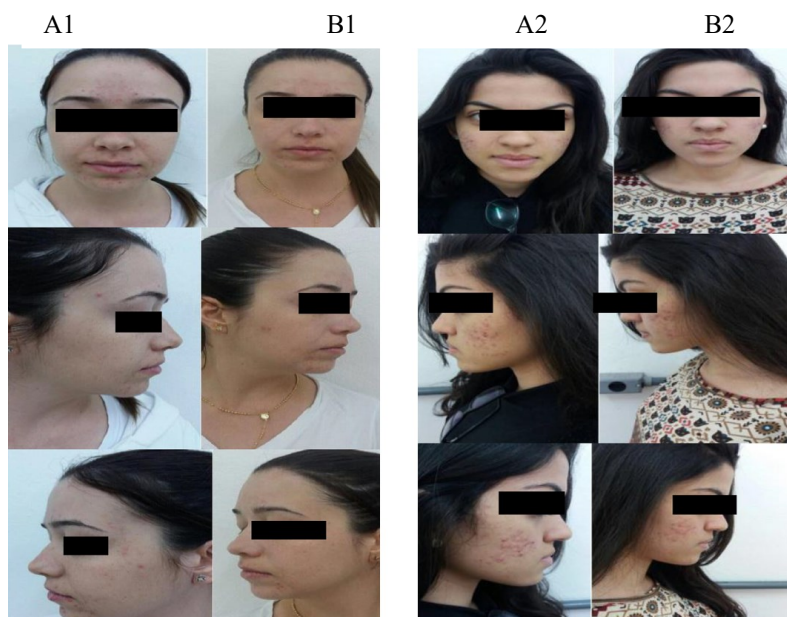
Fonte: (Rensi et al., 2014)

Segundo (Rensi et al., 2014) tanto o óleo ozonizado de girassol como o de coco apresentam eficácia quanto ao efeito antibacteriano do  $O_3$  *in vitro*, em relação à *C. acnes*.

### 10.3 Terceiro estudo

Silva & Pereira (2018) realizaram outro estudo acerca do tratamento da acne vulgar com  $O_3$ , como terapia complementar, onde se pretendia tratar as áreas mais afetadas como a face, o tórax e o dorso. Trata-se de um ensaio clínico prospectivo, experimental e descritivo com 5 voluntárias, com idades compreendidas entre os 20 e os 21 anos.

A terapêutica teve uma duração de 5 semanas, com a frequência de vez por semana. No início do tratamento foi feita a higienização, esfoliação, tonificação da pele e utilização de uma máscara adequada e os autores afirmam que esta prática contribuiu para reduzir lesões inflamatórias e oleosidade da pele nos quadros mais ligeiros da acne (Figura 24, Tabela 17) (Silva & Pereira, 2018).



**Figura 24-** Imagem de duas pessoas com doença, antes (A) e após (B) iniciar a ozonoterapia

Fonte: (Silva & Pereira, 2018)

**Tabela 17-** Descrição do caso após iniciar a ozonoterapia

<b>Duração do tratamento</b>	5 semanas
<b>Áreas afetadas</b> <b>(Diminuição acentuada)</b>	Face Tórax Dorso, áreas da pele com maior quantidade de glândulas sebáceas
<b>Tratamento</b>	Gel de limpeza Esfoliante Tônico Creme Emoliente (Aplicado no rosto coberto com algodão humedecido em água e utilizando o aparelho de vapor de ozono) Máscara de argila verde 10 min Loção Suavizante nas pústulas Protetor solar ROC® FPS 30
<b>Resultados</b>	Menor número de lesões e diminuição do seu tamanho Diminuição da inflamação Melhor textura da pele Diminuição da oleosidade da pele Melhoria das cicatrizes

Fonte: adaptado de (Silva & Pereira, 2018)

#### 10.4 Quarto estudo

Khaoshi & Zhang (2020) conduziram um ensaio clínico simples-cego e não randomizado, recorrendo à ozonoterapia para o tratamento da acne, em indivíduos com idade compreendida entre os 10 e 30 anos de idade. O objetivo foi avaliar os efeitos do óleo ozonizado (azeite extra virgem ozonizado) e do azeite extra virgem, por comparação dos valores de ácido e peróxido (Tabela 18).

**Tabela 18-** Comparação de algumas propriedades físico-químicas entre azeite extra virgem e azeite ozonizado

<b>Produto usado</b>	<b>Valor de ácido (mg KOH g<sup>-1</sup>)</b>	<b>Valor peróxido (mmol-equiv.Kg<sup>-1</sup>)</b>
<b>Azeite extra virgem</b>	0.28 (±0.02)	10 (±0.12)
<b>Óleo ozonizado (Azeite extra virgem ozonizado)</b>	17.3 (±0.06)	2439 (±13.3)

Fonte: adaptado de (Khaoshi & Zhang, 2020)

No que diz respeito ao azeite extra virgem (normal) este é considerado, segundo Khaoshi & Zhang (2020) um óleo não comedogénico, hidratante, favorece elasticidade da pele e protege contra a radiação ultravioleta. A associação do azeite extra virgem com o O<sub>3</sub> designa-se de azeite extra virgem ozonizado e foi considerado um bom antisséptico, antimicrobiano (morte da bactéria por destruição da membrana celular), seborregulador cicatrizante e anti-inflamatório.

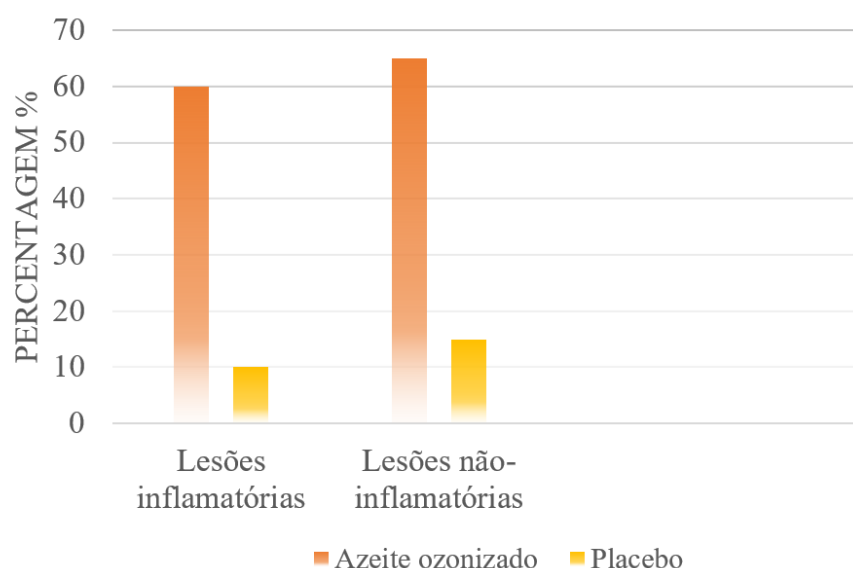
O estudo de Khaoshi & Zhang (2020) demonstra que os valores do ácido e do peróxido no óleo ozonizado estão diretamente relacionados com a diminuição das lesões inflamatórias da acne e a avaliação fez-se por registos fotográficos e visuais (Figura 25). O uso do óleo ozonizado durante um mês mostra que 65% das lesões diminuíram (inflamatórias e não-inflamatórias), enquanto que com placebo a redução foi de apenas de 14.5% (Figura 26). Um mês após a utilização do óleo ozonizado, 50% dos indivíduos apresentava 75% de cura e os outros 50% revelaram 24% de cura.



**Figura 25-** Imagem do efeito cicatrizante do uso de azeite ozonizado num indivíduo com lesão papulopustular, (A) início do tratamento, (B) 2 semanas após o tratamento e (C) um mês após o tratamento

Fonte: (Khaoshi & Zhang, 2020)

Os resultados obtidos neste estudo levaram Khaoshi & Zhang (2020) a sugerir a utilização do azeite ozonizado no tratamento da acne com lesões inflamatórias e não inflamatórias.



**Figura 26-** Média das lesões inflamatórias e não inflamatórias no tratamento da acne, com azeite ozonizado e placebo

Fonte: adaptado de (Khaoshi & Zhang, 2020)

### 10.5 Quinto estudo

Nikulin, Bitkina, Philippova, & Kopytova (2005) conduziram outro estudo sobre a AHTm no tratamento da acne de 13 indivíduos (9 do sexo masculino e 4 do sexo feminino), com idades compreendidas entre os 14 e os 29 anos.

O objetivo foi avaliar os efeitos da AHTm através de alguns estudos de sistema antioxidante e índices de peroxidação lipídica, comparando os alcadienos (DC) no plasma e eritrócitos e Malondialdeído (MDA) no plasma e eritrócitos (Tabela 19) (Nikulin et al., 2005).

Segundo Nikulin et al. (2005) foram realizadas microinjeções da mistura de gás nas áreas mais afetadas, em diferentes concentrações de  $O_3$  30  $\mu\text{g/ml}$  com efeito imunoestimulante e anti-inflamatório e 50 $\mu\text{g/ml}$  com o efeito antimicrobiano. Este procedimento foi realizado 3 vezes por semana durante um mês.

Um mês após o tratamento, com a AHTm verificou-se uma diminuição das lesões inflamatórias, número de lesões e de cicatrizes (Nikulin et al., 2005).

**Tabela 19-** Índices de peroxidação em ozonoterapia em indivíduos com acne severo

<i>Índices de peroxidação lipídica (µg/ml)</i>	<b>Grupo de controle</b>	<b>Antes da ozonoterapia</b>	<b>Depois da ozonoterapia</b>
<i>DC no plasma</i>	6,5±0,33	6,8±3,82	8.63±2,98
<i>DC nos eritrócitos</i>	3,25±0,18	3,73±1,71	4,85 ±1,94
<i>MDA no plasma</i>	3,43±0,1	4,76±2,64	2,47 ±0,52
<i>MDA nos eritrócitos</i>	5,34±0,28	6,41±3,19	97 ±3,73

Fonte: adaptado de (Nikulin et al., 2005)

Concluiu-se que a administração com O<sub>3</sub> influencia os índices de peroxidação lipídica tanto no plasma como nos eritrócitos, contribuindo para a redução do processo inflamatório, aumento da ação antimicrobiana e da cicatrização (Figura 27 e 28). Esta avaliação foi efetuada por registos fotográficos e visuais antes e depois da ozonoterapia (Nikulin et al., 2005).



**Figura 27-** Imagem do indivíduo com doença, antes de iniciar a auto-hemoterapia minor

Fonte: (Nikulin et al., 2005)





**Figura 28-** Imagem do indivíduo com doença, um mês após iniciar a auto-hemoterapia minor

Fonte: (Nikulin et al., 2005)

Nikulin et al. (2005) concluíram com o seu estudo, que esta terapia de  $O_3$  era uma boa perspectiva para o futuro no tratamento da acne, dada a diminuição das lesões inflamatórias e edema, bem como a regressão das erupções pustulares.



## 11 Ozonoterapia versus Terapêuticas Convencionais

O uso de terapêuticas convencionais como tópica, sistêmica e cirúrgica, está associado a um certo número de desvantagens, resumidas na Tabela 20, que podem ser contornadas com recurso à ozonoterapia, nomeadamente o desenvolvimento de resistência bacteriana, a fotossensibilização e um número considerável de efeitos secundários (secura cutânea e intolerância a alguns ingredientes comuns da dermocosmética tradicional) (Gollnick & Schramm, 1998; Williams et al., 2012).

Adicionalmente, a ozonoterapia por via tópica e sistêmica reúne um conjunto de vantagens sumariadas na Tabela 21, incluindo o facto de ser eficaz em todos os tipos de acne, com efeitos secundários mínimos (Merhi et al., 2019).

**Tabela 20-** Vantagens e desvantagens do uso da terapêutica convencional

<b>Vantagens</b>	<b>Desvantagens</b>
Eficaz e seguro	Resistência bacteriana
Diminuição da inflamação	Muito efeitos secundários a longo prazo
Elimina comedões e microcomedões	Elevado custo
Evolução rápida	Tratamento invasivo
Acelera a cicatrização	Desidratação da pele, olhos, lábios
Evolução rápida	Fotossensibilizante
-	Irritação cutânea
-	Queda de cabelo
-	Depressão
-	Uso contínuo para manter a remissão

Fonte: adaptado de (Barankin & DeKoven, 2002; Fonseca & Paula, 2016; Gollnick & Schramm, 1998; Vinhal, Ortence, & Diniz, 2014)

**Tabela 21-** Vantagens e desvantagens do uso da ozonoterapia

<b>Vantagens</b>	<b>Desvantagens</b>
Eficaz e segura	Reação dolorosa variável ao ozono (necessidade de picar e desencadear dor que pode provocar reação vagal)
Barato	Administração lenta
Não Invasiva	Riscos de exposição e contaminação do ar
Efeitos secundários mínimos	Testar o aparelho e mantê-lo calibrado
Sem silicones e parabenos	Testar conexões ao oxigênio e aparelho
Eficaz em bactérias anaeróbias	Espaço bem ventilado
Acelera a cicatrização	Ter meios para reanimar e socorro
Diminui a inflamação	Alguma irritação cutânea
Protege a camada lipídica da pele	-
Eliminam comedões e microcomedões	-
Sem resistências bacterianas	-
Atua em todo o tipo de acne	-

Fonte: adaptado de (Bocci, 2010; Breidablik et al., 2019; Davis, 2018; Fox, Csongradi, Aucamp, du Plessis, & Gerber, 2016; Fox, Csongradi, Aucamp, Plessis, et al., 2016; Merhi et al., 2019; Rensi et al., 2014)

Assim, são vários autores que sugerem a utilização da ozonoterapia como uma boa alternativa em detrimento dos tratamentos convencionais referidos na tabela 4 (Fox, Csongradi, Aucamp, Plessis, et al., 2016; Merhi et al., 2019).

## **12 O Papel do Farmacêutico**

O papel do farmacêutico é muito importante no que diz respeito ao aconselhamento com suporte científico e uso racional de medicamentos e suplementos alimentares. É fundamental que este profissional de saúde zele pela saúde pública, dissuadindo a proliferação de produtos enganosos (Ozonoterapia, 2020; Schawartz et al., 2015).

Tendo o conhecimento sobre as alternativas terapêuticas existentes e as suas contraindicações, o farmacêutico pode, através da avaliação do utente, identificar o desequilíbrio e aconselhar o produto mais adequado, na prevenção e tratamento da acne (Junior, 2018).

Realçando o capítulo 3, os profissionais de saúde que recorrem à prática da ozonoterapia têm de pertencer à Sociedade Portuguesa de Ozonoterapia (Ozonoterapia, 2020; Schawartz et al., 2015) e em Portugal os únicos habilitados são os médicos e enfermeiros, o farmacêutico não está legalmente habilitado a colocar em prática esta terapia, embora tenha um papel muito relevante no aconselhamento (Junior, 2018).

Segundo Junior (2018) os cursos teórico-práticos, que abordam os princípios básicos de ozonoterapia e aplicações, deveriam também ser direcionados para outros profissionais de saúde, como veterinários, dentistas, farmacêuticos e fisioterapeutas, para que fosse uma prática mais divulgada. Quanto maior é a informação melhor e a sua prática. A ozonoterapia poderia ser integrada na prática farmacêutica, em articulação com a ordem dos médicos, dos enfermeiros e ainda com Sociedade Portuguesa de Ozonoterapia.

Relativamente ao papel do farmacêutico no tratamento da acne recorrendo ao ozono este passa pelo aconselhamento das medidas não farmacológicas e cosméticas adequadas, recorrendo a utilização do óleo ozonizado em complementaridade, ou não, com terapêuticas convencionais para esta patologia (Junior, 2018).

Na informação prestada ao doente, o farmacêutico deve ter em consideração o grau da patologia, e em função da mesma selecionar a melhor opção terapêutica/cosmética para o aconselhamento. Mesmo quando prescritos fármacos pelo dermatologista, o farmacêutico deve efetuar o aconselhamento e reforçar a importância da limpeza com ou sem enxaguamento, da exfoliação (ocasional e em função do tipo de acne), da hidratação com um óleo ozonizado, da utilização de protetor solar protetor solar

com fator elevado, da maquiagem corretiva (opcional) não comedogénica, e por fim como complemento do uso de suplementos alimentares (Andrade et al., 2018; M. Gupta et al., 2014; Kim et al., 2010; Kober & Bowe, 2015; Maricato, 2017; Pérez-Sánchez et al., 2018).

Ao terminar um atendimento é importante que o farmacêutico garanta que o paciente compreendeu todos os passos para a realização do seu tratamento, fundamental na adesão à terapêutica. Explicar que a acne é uma doença crónica, que o tratamento pode demorar semanas ou meses, que os resultados não são imediatos e que é essencial ter cuidados básicos da pele na sua rotina diária (Maricato, 2017).

## Conclusão

A ozonoterapia é uma área promissora que tem demonstrado nos últimos anos alguns resultados surpreendentes e inovadores e a sua utilização não deve ser oposta à dos cosméticos e tratamentos convencionais.

Com o desenvolvimento desta monografia foi possível concluir que o dogma criado sobre a toxicidade na ozonoterapia não tem qualquer fundamento e que se baseia apenas no facto da medicina convencional não reconhecer a eficácia deste tratamento, devido à falta de credibilidade na eficácia do O<sub>3</sub> e na incapacidade da indústria em patentear a molécula, não obtendo assim nenhum lucro financeiro. A ozonoterapia deve ser utilizada por profissionais especializados, com formação contínua e com material de elevada qualidade e o tratamento deve ser individualizado e ajustado às especificidades de cada indivíduo.

Esta revisão permitiu discutir as diferentes opções para o tratamento da acne tal como terapêutica convencional tópica, sistémica, cirúrgica e ozonoterapia. Com o progresso terapêutico existente, o O<sub>3</sub> é cada vez mais reconhecido e aceite, uma vez que consegue atuar em alguns mecanismos fisiopatológicos da acne como a redução da colonização e proliferação de *C. acnes* e eliminação da inflamação.

O O<sub>3</sub> já se encontra introduzido em alguns produtos cosméticos e os seus fabricantes referem vantagens da sua aplicação. Com base no conhecimento adquirido, é de prever uma mudança no sentido da investigação, no que diz respeito ao tratamento da acne com ozonoterapia, prevendo-se que esta irá incidir em substâncias, como o óleo ozonizado que demonstra eficácia e efeitos secundários reduzidos quando comparada com a terapêutica convencional.

Como sugestão, seria importante a realização de mais investigação sobre a utilização de óleo ozonizado, com estudos compostos por amostras de maiores dimensões, para que se possam generalizar os resultados obtidos com maior fiabilidade.

A continuidade na investigação da fisiopatologia da acne e, principalmente, no processo inflamatório que lhe dá origem parecem ser a base de desenvolvimentos futuros muito promissores. Apesar da aparente controvérsia, na utilização do ozono, só a combinação de estudos fisiopatológicos com novas alternativas terapêuticas, é que permite o estudo do processo da acne e, com base nisso, a inovação terapêutica, proporcionando um melhor tratamento na acne.



## Referências Bibliográficas

- 2mPharma. (2020a). 2mPharma. Disponível Setembro 20, 2020, em <https://www.2mpharma.pt/>
- 2mPharma. (2020b). OXXY O3, Natural Boost. Disponível Setembro 20, 2020, em 2m Pharma website: <https://www.2mpharma.pt/oxxyo3>
- Ahmed, S., Luo, L., Namani, A., Wang, X. J., & Tang, X. (2017). Nrf2 signaling pathway: Pivotal roles in inflammation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1863(2), 585–597. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.11.005>
- Allgayer, N. (2014). Cicatrizes na acne vulgar - revisão de tratamentos. *Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology*, 72(4), 505–510. <https://doi.org/10.29021/spdv.72.4.319>
- Andrade, J., Wagemaker, T., Mercurio, D., & Maia Campos, P. (2018). Benefits of a dermocosmetic formulation with vitamins B3 and a B6 derivative combined with zinc-PCA for mild inflammatory acne and acne-prone skin. *Journal Biomedical and Biopharmaceutical Research*, 15(2), 214–223. <https://doi.org/10.19277/BBR.15.2.188>
- Anon. (2007). Mecanismo de acção. *Avicena - Farmácia de Manipulação*, 1–17. Disponível em <http://farmaciaavicena.com.br/portal/wp-content/uploads/2015/01/lamina-ozonio1.pdf>
- Anzolin, A., & Bertol, C. (2018). Ozone therapy as an integrating therapeutic in osteoarthritis treatment: a systematic review. *Brazilian Journal Of Pain*, 1(2), 171–175. <https://doi.org/10.5935/2595-0118.20180033>
- Aydogan, S., & Seda, A. (2012). How Ozone Treatment Affects Erythrocytes. In *Hemodynamics - New Diagnostic and Therapeutic Approaches*. <https://doi.org/10.5772/36876>
- Barankin, B., & DeKoven, J. (2002). Psychosocial effect of common skin diseases. *Canadian Family Physician Medecin de Famille Canadien*, 48(April), 712–716. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12046366>
- Bocci, V. (2006). Is it true that ozone is always toxic? The end of a dogma. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 216(3), 493–504. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2006.06.009>
- Bocci, V. (2007). Tropospheric Ozone Toxicity vs. Usefulness of Ozone Therapy.

- Archives of Medical Research*, 38(2), 265–267.  
<https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2006.09.011>
- Bocci, V. (2010). Preparation of Ozonated Water and Oil for the Topical Therapy – Ozone as a Drinking Water Disinfectant: Ozone Disinfection to Prevent Nosocomial Infections. In *OZONE* (pp. 9–16). [https://doi.org/10.1007/978-90-481-9234-2\\_3](https://doi.org/10.1007/978-90-481-9234-2_3)
- Bocci, V. (2011). OZONE. In *Ozone: A New Medical Drug*. <https://doi.org/10.1007/978-90-481-9234-2>
- Bonetto, D. (2004). Acne na adolescência. *Adolescência & Saúde*, 1(2), 10–13. Disponível em <https://cdn.publisher.gn1.link/adolescenciaesaude.com/pdf/v1n2a03.pdf>
- Breidablik, H., Lysebo, D., Johannessen, L., Skare, Å., Andersen, J., & Kleiven, O. (2019). Ozonized water as an alternative to alcohol-based hand disinfection. *Journal of Hospital Infection*, 102(4), 419–424. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2019.01.026>
- Brenner, F., Rosas, F., Gadens, G., Sulzbach, M., Carvalho, V., & Tamashiro, V. (2006). Acne: um tratamento para cada paciente. *Revista de Ciências Médicas*, 15(3), 257–266. Disponível em <http://periodicos.puc-campinas.edu.br/seer/index.php/cienciasmedicas/article/view/1117>
- Coqueiro, M., & Santos, J. (2019, December 29). Benefícios da Alta Frequência na Acne Vulgar Grau II: Uma Revisão de Literatura. *Revista Multidisciplinar e de Psicologia*, 13(48), 224–242. <https://doi.org/10.14295/online.v13i48.2120>
- Costa, A., Alchorne, M., & Goldschmidt, M. (2008). Fatores etiopatogênicos da acne vulgar. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 83(5), 451–459. <https://doi.org/10.1590/S0365-05962008000500010>
- Costa, F., El Ammar, A., Campos, V., & Kalil, C. (2011). Complicações com o uso de lasers. Parte II: Laser ablativo fracionado e não fracionado e laser não ablativo fracionado. *Surgical and Cosmetic Dermatology*, 3(2), 135–146. Disponível em <https://www.redalyc.org/pdf/2655/265519664009.pdf>
- Costa, I., & Velho, G. (2018). Acne Vulgar no Adulto. *Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology*, 76(3), 299–312. <https://doi.org/10.29021/spdv.76.3.953>
- Datta, N., Pal, M., Roy, U., Mitra, R., & Pradhan, A. (2019). Miracle of ozone in dentistry: an overview. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 8(Março), 15. <https://doi.org/10.20959/wjpr20193-14388>
- Davis, V. (2018). Clinical Improvement of Severe Chronic Acne Conglobata. Case



- Report. *Revista Española de Ozonoterapia Vol.*, 8, 109–115. Disponível em <http://www.revistaespañoladeozonoterapia.es/index.php/reo/article/view/130>
- Dréno, B., Pécastaings, S., Corvec, S., Veraldi, S., Khammari, A., & Roques, C. (2018). *Cutibacterium acnes* ( *Propionibacterium acnes* ) and acne vulgaris: a brief look at the latest updates. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 32, 5–14. <https://doi.org/10.1111/jdv.15043>
- Elvis, A., & Ekta, J. (2011). Ozone therapy: A clinical review. *Journal of Natural Science, Biology and Medicine*, 2(1), 66. <https://doi.org/10.4103/0976-9668.82319>
- Europeia, C. da U. (1993). Directiva 93/42/CEE. *Official Journal of the European Communities*, 36(2), 1–43. Disponível em <https://op.europa.eu/pt/publication-detail/-/publication/13ac0254-4e7f-41e0-9549-2ed1602dc869>
- Figueiredo, A., Rebelo, C., Brandão, F., Pinto, G., Oliveira, H., & Bello, R. (2011). Avaliação e tratamento do doente com acne – Parte II: *Revista Portuguesa de Clínica Geral*, 66–76. Disponível em <http://www.scielo.mec.pt/pdf/rpcg/v27n1/v27n1a12.pdf>
- Fonseca, A., & Paula, A. (2016). Types of Acne and Associated Therapy: A Review. *American Research Journal of Pharmacy*, 2016, 1–9. Disponível em [https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/59097218/1220190501-61033jzkao6.pdf?1556698720=&response-content-disposition=inline%3B+filename%3DIntroduction\\_Types\\_of\\_Acne\\_and\\_Associated.pdf&Expires=1604355474&Signature=DLvBO0PuTXxvrbT47~DR87VdBgvL3BQtJ9AxzY1GQrYQ](https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/59097218/1220190501-61033jzkao6.pdf?1556698720=&response-content-disposition=inline%3B+filename%3DIntroduction_Types_of_Acne_and_Associated.pdf&Expires=1604355474&Signature=DLvBO0PuTXxvrbT47~DR87VdBgvL3BQtJ9AxzY1GQrYQ)
- Fox, L., Csongradi, C., Aucamp, M., du Plessis, J., & Gerber, M. (2016). Treatment Modalities for Acne. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 21(8), 231–242. <https://doi.org/10.3390/molecules21081063>
- Gollnick, H., & Schramm, M. (1998). Topical Drug Treatment in Acne. *Dermatology*, 196(1), 119–125. <https://doi.org/10.1159/000017844>
- Gupta, G., & Mansi, B. (2012). Ozone therapy in periodontics. *Journal of Medicine and Life*, 5(1), 59–67. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22574088>
- Gupta, M., Mahajan, V. K., Mehta, K. S., & Chauhan, P. S. (2014). Zinc Therapy in Dermatology: A Review. *Dermatology Research and Practice*, 2014, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2014/709152>
- Indústria, F., & LTDA, C. (2018). *Manual do Usuário manual (vapor de ozono)* (Vol. 2). Infarmed. *Registo on-Line De Dispositivos Médicos, e Dispositivos Médicos Para*

- Diagnóstico in Vitro Por Parte Dos Distribuidores.* , (2019).
- Junior, J. (2018). *Ozonioterapia e a Profissão Farmacêutica*. Disponível em <https://docplayer.com.br/105155260-Ozonioterapia-e-a-profissao-farmaceutica.html>
- JustNat, S. natural. (2020). *Activ Ozone*. Disponível Setembro 20, 2020, em <https://www.activozone.eu/>
- Khaoshi, X., & Zhang, C. (2020). Formulation and clinical evaluation of ozonated olive oil for the treatment of acne vulgaris lesions. *Marsland Press*, 54–60. <https://doi.org/10.7537/marsscj110220.08>. Keywords
- Kim, J., Ko, Y., Park, Y.-K., Kim, N.-I., Ha, W.-K., & Cho, Y. (2010). Dietary effect of lactoferrin-enriched fermented milk on skin surface lipid and clinical improvement of acne vulgaris. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 26(9), 902–909. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2010.05.011>
- Kober, M.-M., & Bowe, W. (2015). The effect of probiotics on immune regulation, acne, and photoaging. *International Journal of Women's Dermatology*, 1(2), 85–89. <https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2015.02.001>
- Maia, M. (2017). Análise da qualidade da água na eficácia do vapor de ozono na estética facial. UniCesumar- Centro Universitário de Maringá.
- Maricato, S. (2017). *Intervenção Farmacêutica em Cuidados Dermocosméticos da Acne Vulgaris* (Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e Farmácia Saúde - Lavos). Disponível em <http://hdl.handle.net/10316/83793>
- Martinelli, M., Giovannangeli, F., Rotunno, S., Trombetta, C. M., & Montomoli, E. (2017). Water and air ozone treatment as an alternative sanitizing technology. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*, 58(1), E48–E52. <https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2017.58.1.757>
- Medical Device Coordination Group. (2019). Guidance on Cybersecurity in Medical Devices - Artical 103 of Regulation (EU)2017/745. In *Medical Device*. Disponível em <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/41863>
- Melnik, B. (2018). Acne vulgaris: The metabolic syndrome of the pilosebaceous follicle. *Clinics in Dermatology*, 36(1), 29–40. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.09.006>
- Merhi, Z., Garg, B., Moseley-LaRue, R., Moseley, A., Smith, A., & Zhang, J. (2019). Ozone therapy: a potential therapeutic adjunct for improving female reproductive health. *Medical Gas Research*, 9(2), 101–105. <https://doi.org/10.4103/2045->

9912.260652

- Ministério da Saúde. Portaria n.º 163/2013, Série I de 2013-04-24. , Pub. L. No. 163/2013, Diário da República 2495 (2013).
- Montagner, S., & Costa, A. (2010). Diretrizes modernas no tratamento da acne vulgar : da abordagem inicial à manutenção dos benefícios clínicos Current guidelines in the treatment of acne vulgaris. *Surgical & Cosmetic Dermatology*, 2(3), 205–213. Disponível em <https://www.redalyc.org/pdf/2655/265519983012.pdf>
- Naik, S., K, R., Kohli, S., Zohabhasan, S., & Bhatia, S. (2016). Ozone- A Biological Therapy in Dentistry- Reality or Myth. *The Open Dentistry Journal*, 10(1), 196–206. <https://doi.org/10.2174/1874210601610010196>
- Nikulin, N., Bitkina, O., Philippova, L., & Kopytova, T. (2005). Dynamics of lipid peroxidation indices under influence of ozone therapy in patients with complicated forms of rosacea and acne disease. In *World Ozone Congress*. Disponível em <https://lomr.org/wp-content/uploads/2014/03/dynamics-of-lipid-peroxidation-indices-under-influence-of-ozone-therapy-in-patients-with-complicated-forms-de-rosácea-e-acne-doença-document.pdf>.
- O3med. (2020). O3MED. Disponível Outubro 3, 2020, em <https://o3med.pt/>
- Oliveira, A., & Wosch, C. (2012). Ozonólise: a busca por um mecanismo. *Química Nova*, 35(7), 1482–1485. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422012000700034>
- Ozone, S. (2020). Sistema Med O3. Disponível Outubro 5, 2020, em <https://www.solutionozone.com/pt-pt/produto/sistema-med-o3/>
- Ozonoterapia, S. (2020). Aplicações Clínicas. Disponível em Vias de administração do ozono website: [https://spozonoterapia.pt/?page\\_id=89](https://spozonoterapia.pt/?page_id=89)
- Palma, A., & Vilaça, M. (2012). Conflitos de interesse na pesquisa, produção e divulgação de medicamentos. *História, Ciências, Saúde-Manguinhos*, 19(3), 919–932. <https://doi.org/10.1590/S0104-59702012000300008>
- Penido, B., Camila, L., & Ferreira, F. (2010). Aplicações da oznioterapia na clínica veterinária. *Pubvet*, 4, N.40, E, 23. Disponível em <https://www.pubvet.com.br/uploads/2fa273fe01c59ab51c23eea05bcc9d80.pdf>
- Pérez-Sánchez, A., Barrajón-Catalán, E., Herranz-López, M., & Micol, V. (2018). Nutraceuticals for Skin Care: A Comprehensive Review of Human Clinical Studies. *Nutrients*, 10(4), 403. <https://doi.org/10.3390/nu10040403>
- Philippi, L., Sousa, A., & Barreira, A. (2018). Curso de Ozonoterapia. In *ABOZ* (1st ed., pp. 1–55). Disponível em <https://docplayer.com.br/114612857-Curso-de->

ozonioterapia.html

- Picardo, M., Ottaviani, M., Camera, E., & Mastrofrancesco, A. (2009). Sebaceous gland lipids. *Dermato-Endocrinology*, 1(2), 68–71. <https://doi.org/10.4161/derm.1.2.8472>
- Platsidaki, E., & Dessinioti, C. (2018). Recent advances in understanding *Propionibacterium acnes* (*Cutibacterium acnes*) in acne. *F1000Research*, 7(0), 1953. <https://doi.org/10.12688/f1000research.15659.1>
- Rensi, A., Navarro, B. ., Andreani, G., Zangaro, R., Kozusny-Andreani, D., & Lima, J. (2014). Avaliação do efeito de óleos ozonizados de girassol e coco no controlo da *Propionibacterium acnes*. *XXIV Congresso de Engenharia Biomédica*, 1164–1166. Disponível em [https://www.canal6.com.br/cbeb/2014/artigos/cbeb2014\\_subm7.pdf](https://www.canal6.com.br/cbeb/2014/artigos/cbeb2014_subm7.pdf)
- Ribeiro, B. de M., Almeida, L. M. C., Costa, A., Francesconi, F., Follador, I., & Neves, J. R. (2015). Etiopathogeny of acne vulgaris: a practical review for day-to-day dermatologic practice. *Surgical & Cosmetic Dermatology*, 7(3), 20–26. <https://doi.org/10.5935/scd1984-8773.2015731682>
- Ribeiro, B., Follador, I., Costa, A., Francesconi, F., Neves, J., & Almeida, L. (2015). Acne in adult women: a review for the daily clinical practice. *Surgical & Cosmetic Dermatology*, 7(3), 10–19. <https://doi.org/10.5935/scd1984-8773.2015731680>
- Rodrigues, A., Perez, C., & Silva, D. (2019). Influência do cortisol nas disfunções estéticas. *Revista Saúde Em Foco*, 1120–1138. Disponível em <http://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2019/11/INFLUÊNCIA-DO-CORTISOL-NAS-DISFUNÇÕES-ESTÉTICAS.pdf>
- Sadick, N., & Krueger, N. (2014). Cosmetic Dermatology. In *Dermatologic Clinics* (2nd ed., Vol. 32). <https://doi.org/10.1016/j.det.2013.10.001>
- Santos, J. (2016). *Necessidades Formativas dos Portugueses em Ozonoterapia* (Instituto Superior de Educação e Ciências). Disponível em <http://hdl.handle.net/10400.26/21816>
- Schawartz, A., Sánchez, G., & Quintero, R. (2015). Madrid Declaration Ozone Therapy. In *International Scientific Committee of Ozone Therapy* (2nd ed., Vol. 58). Disponível em <https://www.doktermulder.nl/wp-content/uploads/2020/02/Madrid-Declaration.pdf>
- Schwartz, A., & Mariño, R. (2008). La Ozonoterapia frente a la Legislación: Hacia un análisis global de derecho comparado. *Congreso Mundial de Oxigeno-*

- Ozonoterapia*, 1–41. Disponível em <http://www.aquaosmozone.com/ozono/pdf/doc6.pdf>
- Scwhartz, A., & Martínez-Sánchez, G. (2012). La ozonoterapia y su fundamentación científica. *Revista Española de Ozonoterapia*, 2(1), 163–198. Disponível em <http://revistaespañoladeozonoterapia.es/index.php/reo/article/view/23>
- Siarom, B. (2020). Conhecimento Científico. Disponível Março 14, 2020, em <https://conhecimentocientifico.r7.com/radiacao-ultravioleta/>
- Silva, J., & Pereira, P. (2018). *Avaliação e tratamento estético da acne vulgar Evaluation and aesthetic treatment of acne vulgar*. (1), 114–123. Disponível em [http://revista.fepi.br/revista/index.php/revista/article/view/581/pdf\\_33](http://revista.fepi.br/revista/index.php/revista/article/view/581/pdf_33)
- Smith, N., Wilson, A., Gandhi, J., Vatsia, S., & Khan, S. (2017). Ozone therapy: An overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility. *Medical Gas Research*, 7(3), 212. <https://doi.org/10.4103/2045-9912.215752>
- Springer, D. (2007). The Clinical Application of Ozonetherapy. In *Ozone* (Vol. 2, pp. 97–226). [https://doi.org/10.1007/1-4020-3140-8\\_10](https://doi.org/10.1007/1-4020-3140-8_10)
- Stoker, G., Quintero, R., & Schwartz, A. (2017). Pioneros en la Alborada de la Ozonoterapia El Aporte Africano a la Ozonoterapia. *Spanish Journal of Ozone Therapy*, 7, 99–104. Disponível em <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5985919>
- Tan, J., & Bhate, K. (2015). A global perspective on the epidemiology of acne. *British Journal of Dermatology*, 172(S1), 3–12. <https://doi.org/10.1111/bjd.13462>
- Thomas, L. (2019). *Types of Spots , Pimples*. pp. 1–5. Disponível em <https://www.news-medical.net/health/Types-of-Spots-Pimples.aspx>
- Tiwari, S., Avinash, A., Katiyar, S., Aarthi Iyer, A., & Jain, S. (2017). Dental applications of ozone therapy: A review of literature. *The Saudi Journal for Dental Research*, 8(1–2), 105–111. <https://doi.org/10.1016/j.sjdr.2016.06.005>
- Travagli, V., Zanardi, I., Valacchi, G., & Bocci, V. (2010). Ozone and Ozonated Oils in Skin Diseases: A Review. *Mediators of Inflammation*, 2010, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2010/610418>
- Vinhal, D., Ortence, V., & Diniz, D. (2014). Terapia retinoide na acne vulgar. *Revista Eletrônica de Farmácia*, 11(3), 22. <https://doi.org/10.5216/ref.v11i3.27721>
- Wentworth, P. (2002). Evidence for Antibody-Catalyzed Ozone Formation in Bacterial Killing and Inflammation. *Science*, 298(5601), 2195–2199. <https://doi.org/10.1126/science.1077642>

- Williams, H., Dellavalle, R., & Garner, S. (2012). Acne vulgaris. *The Lancet*, 379(9813), 361–372. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60321-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60321-8)
- Zanelato, T., Alves, C., & Cunha, P. (2011). Acne fulminans incapacitante. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 86(4 suppl 1), 9–12. <https://doi.org/10.1590/S0365-05962011000700001>
- Zeng, J., Dou, J., Gao, L., Xiang, Y., Huang, J., Ding, S., ... Lu, J. (2020). Topical ozone therapy restores microbiome diversity in atopic dermatitis. *International Immunopharmacology*, 80(December 2019), 106191. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106191>